



**HAL**  
open science

**Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique  
d'origine automobile sur les pathologies  
respiratoires/allergiques au cours des 8 premières années  
de vie, dans la cohorte francilienne PARIS (Pollution  
and Asthma Risk an Infant Study)**

Nicolas Bougas

► **To cite this version:**

Nicolas Bougas. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies respiratoires/allergiques au cours des 8 premières années de vie, dans la cohorte francilienne PARIS (Pollution and Asthma Risk an Infant Study). Santé publique et épidémiologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2019. Français. NNT : 2019USPCB060 . tel-04648794

**HAL Id: tel-04648794**

**<https://theses.hal.science/tel-04648794v1>**

Submitted on 15 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# UNIVERSITÉ DE PARIS

## École doctorale 393

Thèse pour l'obtention du grade de Doctorat de l'Université Paris Descartes  
Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2019 par

**Nicolas BOUGAS**

**Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies respiratoires/allergiques au cours des 8 premières années de vie, dans la cohorte francilienne PARIS**  
*(Pollution and Asthma Risk: an Infant Study)*

### Jury

Rapporteurs	Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN <i>Université de Bordeaux</i>
	Monsieur le Docteur Olivier LAURENT <i>Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire</i>
Examineurs	Monsieur le Professeur Pierre-Yves ANCEL <i>Université Paris Descartes</i>
	Monsieur le Professeur Bruno HOUSSET <i>Université Paris-Est Créteil</i>
	Madame le Docteur Bénédicte JACQUEMIN <i>Inserm U1085</i>
Invitée	Madame le Docteur Hélène DESQUEYROUX <i>ADEME – Service recherche et technologies avancées</i>
Directrice de Thèse	Madame le Professeur Isabelle MOMAS <i>Université Paris Descartes</i>



## Laboratoire d'accueil

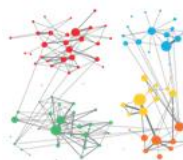
FACULTÉ DE  
PHARMACIE  
DE PARIS



UNIVERSITÉ  
PARIS  
DESCARTES



Université de Paris



Centre de  
Recherche  
Epidémiologie et  
StatistiqueS  
Université de Paris - Inserm UMR 1153



Université Paris Descartes

Faculté de Pharmacie de Paris

Inserm UMR 1153 - CRESS - Équipe HERA (*Health Environmental Risk Assessment*)

(Anciennement : EA 4064 « Epidémiologie environnementale : impact sanitaire des pollutions »)

4 avenue de l'Observatoire

75 270 PARIS

Tél. : + 33 (0)1 53 73 97 28



## Financements

Ce travail a été possible grâce au soutien financier de la Mairie de Paris, dont la Cellule Cohorte assure la logistique du suivi de la cohorte PARIS, au sein du Service parisien de santé environnementale (SPSE), à la Direction de l'action sociale, de l'enfance et de la santé (DASES).

Le bilan clinico-biologique à 18 mois a été réalisé par le Centre des examens de santé de l'enfant de la rue Amelot à Paris dans le cadre d'une convention avec la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM), ou par une équipe médicale mise à disposition par la Mairie de Paris au Centre médico-social Saint-Marcel (pour les enfants ne relevant pas du régime général de la sécurité sociale). Le bilan clinico-biologique à 8-9 ans a été effectué dans le service de Pneumo-pédiatrie et au Centre d'Investigation Clinique (CIC) de l'Hôpital Necker-Enfants Malades et dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) de l'Hôpital Armand-Trousseau, conformément à une convention tripartite entre l'Université Paris Descartes, la Mairie de Paris et l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP). Les biothèques constituées à l'issue des deux bilans clinico-biologiques à 18 mois et 8-9 ans ont été conservées au SPSE et sont désormais gérées par le Centre des Ressources Biologiques de l'Hôpital Necker-Enfants Malades.

Cette recherche portant sur les effets de la pollution atmosphérique d'origine automobile sur la santé respiratoire et les allergies durant l'enfance dans la cohorte PARIS a été financée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre des appels à proposition de recherche des Programmes nationaux de recherche en environnement-santé-travail (PNREST) de 2009 et de 2015, par le programme européen MeDALL (*Mechanisms of the Development of ALLergy*) (FP7-261357) et par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME).

Ma thèse a été financée durant les trois premières années par une bourse de thèse de l'ADEME, puis sur les fonds d'un des contrats de recherche avec l'Anses.





## Valorisation scientifique

### Articles en premier auteur dans le cadre du travail de thèse :

#### - Publiés

**Bougas N**, Rancière F, Beydon N, Viola M, Perrot X, Gabet S, Lezmi G, Amat F, De Blic J, Just J, Momas I. Traffic-related air pollution, lung Function, and host vulnerability. New Insights from the PARIS birth cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):599–607.

**Bougas N**, Just J, Beydon N, De Blic J, Gabet S, Lezmi G, Amat F, Rancière F, Momas I. Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:315–324.

#### - En preparation

**Bougas N**, Rancière F, Viola M, Just J, Momas I. Effects of traffic-related air pollution on asthma onset in schoolchildren from a French birth cohort. En cours de rédaction.

### Autres articles publiés :

Rancière F, **Bougas N**, Viola M, Momas I. Early exposure to traffic-related air pollution, respiratory symptoms at 4 years of age, and potential effect modification by parental allergy, stressful family events, and sex: a prospective follow-up study of the PARIS birth cohort. *Environ Health Perspect*. avr 2017;125(4):737-45.

Paunescu AC, Gabet S, **Bougas N**, Beydon N, Amat F, Lezmi G, Momas I. Short-term exposure to ultrafine particles is associated to bronchial inflammation in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Apr 15.

Paunescu AC, Casas M, Ferrero A, Pañella P, **Bougas N**, Beydon N, Amat F, Lezmi G, Sunyer J, Ballester F, Momas I. Associations of black carbon with lung function and airway inflammation in schoolchildren. *Environ. Int*. En révision.

### Communications orales dans le cadre de la thèse :

**Bougas N**. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies respiratoires/allergiques au cours des 8 premières années de vie dans la cohorte francilienne PARIS. Direction régionale Île-de-France ADEME, Puteaux, 2 novembre 2015.

**Bougas N**, Rancière F, Viola M, Momas I. Joint effects of traffic-related air pollution and lower respiratory tract infections on lung function in children from a French birth cohort. International Society for Environmental Epidemiology conference, Rome, 1-4 septembre 2016.

**Bougas N**. Pollution de l'air liée au trafic routier, fonction respiratoire et sous-populations vulnérables : résultats de la cohorte PARIS, Journée des Doctorants Air de l'ADEME, Paris, 3 juillet 2017.

**Bougas N**, Rancière F, Viola M, Momas I. Effects of traffic-related air pollution on asthma onset in children from a French birth cohort, International Society for Environmental Epidemiology conference, Utrecht, 25-28 septembre 2019.





## Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement Madame le Professeur Isabelle MOMAS, ma directrice de thèse, pour son encadrement enrichissant, ses précieux conseils et la confiance témoignée depuis mon arrivée dans son laboratoire. Travailler à vos côtés a été pour moi une réelle source d'inspiration. Merci pour le savoir scientifique et la rigueur de travail que vous m'avez transmis, ainsi que pour votre bienveillance et vos encouragements tout au long de ces années.

Je remercie tout particulièrement mes rapporteurs, Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN et Monsieur le Docteur Olivier LAURENT, pour l'intérêt porté à mon travail, pour le temps pris pour l'évaluer et pour les remarques qui m'ont permis de l'améliorer. Je remercie également Madame le Docteur Bénédicte JACQUEMIN, Monsieur le Professeur Bruno HOUSSET et Monsieur le Professeur Pierre-Yves ANCEL pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse en tant qu'examineurs.

Je remercie Madame le Docteur Hélène DESQUEYROUX pour sa présence à la soutenance en tant que membre invité du jury, et pour son encadrement en tant que tutrice ADEME de mon travail de thèse. Je tiens également à adresser mes remerciements à l'ADEME pour m'avoir intégré dans son programme Thèses et pour avoir accepté de financer ce doctorat.

Je remercie Madame le Docteur Fanny RANCIÈRE pour son soutien durant mon travail de thèse. Tes nombreux conseils ont été extrêmement utiles et pertinents pour mener à bien l'avancement de mes recherches. Merci également à Madame le Professeur Jocelyne JUST pour sa précieuse aide lors de l'élaboration et la rédaction des articles scientifiques.

Merci Malika pour ton travail inestimable concernant l'indice ExTra. Travailler à tes côtés a été pour moi un réel plaisir, ta gentillesse et ta bonne humeur permanente ont rendu ces années de thèse particulièrement agréables pour moi.

Merci Vanessa pour toutes ces petites attentions quotidiennes que tu m'as porté tout le long de mon séjour au laboratoire. Même si tu prenais un malin plaisir à venir m'« embêter » comme tu dis, tu as toujours été très soucieuse et attentive à mon bien-être, c'est difficile pour moi d'imaginer ma thèse sans ta présence à mes côtés.

Un grand merci à tous les co-doctorants qui m'ont accompagné au cours de cette aventure : Gaëlle, Stephan, Melissa H, Hélène, Mélissa B. Ce fut un vrai plaisir de partager ces moments avec vous. Merci également à tous les membres du laboratoire, Nathalie, Sophie, Lynda, Céline, vous avez grandement contribué à ma bonne intégration à l'équipe et ce fut particulièrement agréable de passer ces années à vos côtés.

Merci à toute l'équipe de la cellule cohorte PARIS, Dominique, Marianne et Bruno, pour le conséquent travail fourni qui a été indispensable à la tenue de ce doctorat, ainsi que pour votre accueil et votre gentillesse quand je venais vous voir du côté de Chaligny.

Merci aux K. et à tous mes amis pour toute la joie et tous les rires que vous m'apportez depuis un bon bout de temps déjà. Tous ces moments de « décompression » passés avec vous ont été salvateurs durant ces années de thèse, tout serait bien plus fade sans vous.

Et enfin, un immense merci à ma famille, à mes parents, à ma sœur, merci d'être toujours présents à mes côtés, merci de votre soutien sans failles et de l'amour que vous me portez depuis toujours, je suis chanceux de vous avoir dans ma vie.



# Table des matières

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>1</b>
<b>ÉTAT DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>5</b>
I. Manifestations respiratoires et allergiques durant l'enfance .....	7
I.1. Rappels sur l'allergie .....	7
I.1.1. Définition de l'allergie .....	7
I.1.2. Mécanismes de l'allergie.....	7
I.1.3. Exploration de la sensibilisation allergénique.....	9
I.1.4. Atopie .....	10
I.2. Pathologies allergiques .....	10
I.2.1. Asthme .....	11
I.2.2. Dermate atopique .....	17
I.2.3. Rhinite allergique .....	19
I.2.4. Autres pathologies allergiques .....	20
I.2.5. Multimorbidité allergique.....	21
I.2.6. Données épidémiologiques.....	22
II. Identification de profils respiratoires/allergiques durant l'enfance dans des études épidémiologiques	29
II.1. Des classifications traditionnelles aux approches statistiques non-supervisées .....	29
II.2. Les méthodes statistiques de classification non-supervisée .....	30
II.2.1. Méthodes hiérarchiques de classification.....	30
II.2.2. Méthodes de partitionnement.....	31
II.2.3. Méthodes probabilistes de classification.....	31
II.3. Profils respiratoires et allergiques durant l'enfance identifiés dans des études épidémiologiques	32
II.3.1. Profils de sifflements/d'asthme.....	32
II.3.2. Profils de dermatite atopique .....	40
II.3.3. Profils de rhinite allergique.....	44
II.3.4. Profils de multimorbidité allergique .....	45
III. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance .....	51
III.1. Généralités sur la pollution atmosphérique d'origine automobile.....	51
III.2. Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile.....	52
III.2.1. Distance au lieu de vie/à l'axe routier principal, et intensité du trafic routier .....	53
III.2.2. Mesures des polluants liés au trafic routier .....	54
III.2.3. Modélisation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile.....	55

III.3. Associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance.....	61
III.3.1. Asthme, symptômes respiratoires et fonction respiratoire chez l'enfant.....	61
III.3.2. Dermate atopique chez l'enfant.....	66
III.3.3. Rhinite allergique chez l'enfant.....	67
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>75</b>
I. Présentation générale de la cohorte de naissances PARIS .....	77
I.1. Population d'étude .....	77
I.1.1. Critères médicaux d'éligibilité .....	78
I.1.2. Critères sociodémographiques d'éligibilité.....	78
I.1.3. Modalités de recrutement .....	79
I.1.4. Bilan de l'inclusion et participation .....	79
I.2. Suivi longitudinal.....	79
I.2.1. Suivi sanitaire.....	80
I.2.2. Suivi environnemental et comportemental.....	81
I.3. Aspects éthiques.....	81
II. Evaluation de l'état de santé des enfants de la cohorte PARIS.....	82
II.1. Manifestations respiratoires et allergiques .....	82
II.1.1. Symptômes évocateurs d'asthme .....	82
II.1.2. Symptômes évocateurs de dermatite atopique .....	83
II.1.3. Symptômes évocateurs de rhinite allergique.....	83
II.1.4. Signes évocateurs d'allergie alimentaire.....	84
II.1.5 Diagnostics et traitements .....	84
II.2. Maladies infantiles et autres pathologies infectieuses .....	85
II.3. Recours aux soins hospitaliers.....	85
II.4. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).....	85
II.5. Explorations allergologiques .....	86
II.5.1. Dosage des IgE totales et spécifiques .....	86
II.5.2. Tests cutanés allergologiques.....	87
III. Evaluation du cadre et du mode de vie des enfants de la cohorte PARIS .....	88
III.1. Caractéristiques socio-démographiques et psychosociales .....	88
III.2. Cadre de vie.....	88
III.3. Mode de vie.....	89
IV. Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile .....	90
IV.1. Exposition prénatale.....	90

IV.2. Exposition postnatale .....	90
IV.2.1. Principe de l'indice d'exposition au trafic automobile ExTra.....	90
IV.2.2. Données nécessaires au calcul de l'indice ExTra.....	91
IV.2.3. Calcul de l'indice ExTra.....	92
IV.3. Qualité de l'air les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans .....	93
V. Exploitation des données .....	94
V.1. Gestion des données .....	94
V.2. Analyse statistique.....	94
V.2.1. Descriptif des enfants de la cohorte PARIS.....	94
V.2.2. Identification de profils respiratoires/allergiques par une méthode statistique de classification non-supervisée.....	95
V.2.3. Morbidité associée aux profils respiratoires/allergiques.....	96
V.2.4. Associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les pathologies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans.....	96
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>99</b>
I. Descriptif des enfants de la cohorte PARIS au cours des 8-9 premières années de vie .....	101
I.1. Population d'étude .....	101
I.2. Mode et cadre de vie des enfants .....	106
I.3. Santé respiratoire et allergies des enfants .....	107
I.3.1. Symptomatologie respiratoire/allergique .....	107
I.3.2. Diagnostics de maladies respiratoires/allergiques et traitements .....	110
I.3.3. Fonction respiratoire.....	112
I.3.4. Sensibilisation allergénique.....	114
I.4. Exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile .....	118
I.4.1. Exposition prénatale.....	118
I.4.2. Exposition postnatale .....	118
I.4.3. Qualité de l'air les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans .....	119
I.5. Discussion .....	120
I.5.1 Participation .....	120
I.5.2. Symptômes et diagnostics de maladies respiratoires/allergiques .....	122
I.5.3. Fonction respiratoire.....	124
I.5.4. Sensibilisation allergénique.....	125
I.5.5. Exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile.....	126
II. Identification de profils respiratoires/allergiques chez les enfants de la cohorte PARIS par une méthode statistique de classification non-supervisée.....	128

III. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les maladies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS .....	140
III.1. Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la prévalence de la symptomatologie respiratoire/allergique.....	140
III.2. Associations entre l'exposition pré- et postnatale précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques.....	141
III.3. Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et l'incidence des diagnostics de maladies respiratoires/allergiques .....	143
III.4. Discussion .....	144
IV. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique pré- et postnatale d'origine automobile sur la fonction respiratoire à 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS .....	148
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION.....</b>	<b>159</b>
Points forts et points faibles de la méthodologie .....	161
Planification du suivi de la cohorte PARIS et suivi des enfants .....	161
Identification des profils respiratoires/allergiques .....	162
Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile.....	164
Conclusion .....	168
Apports principaux de cette thèse .....	168
Apport d'un point de vue clinique .....	168
Apport d'un point de vue environnemental .....	169
Perspectives.....	170
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>171</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>191</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.</b> Description (organe touché, symptomatologie et allergènes impliqués) des différentes pathologies allergiques.....	11
<b>Tableau II.</b> Critères de diagnostics de l'asthme pour les enfants de 6-11 ans, d'après les recommandations de GINA.....	14
<b>Tableau III.</b> Classification de l'asthme selon le niveau de sévérité intrinsèque pour des enfants âgés de 5 à 11 ans d'après le Rapport du Panel d'Experts 3 du NAEPP.....	16
<b>Tableau IV.</b> Critères de diagnostic de la dermatite atopique.....	18
<b>Tableau V.</b> Etudes portant sur l'identification de profils transversaux de sifflements/d'asthme par des méthodes non-supervisées de classification.....	34
<b>Tableau VI.</b> Etudes portant sur l'identification de profils de trajectoires de sifflements/d'asthme par des méthodes non-supervisées de classification.....	37
<b>Tableau VII.</b> Etudes portant sur l'identification de profils transversaux de dermatite atopique par des méthodes non-supervisées de classification.....	41
<b>Tableau VIII.</b> Etudes portant sur l'identification de profils de trajectoires de dermatite atopique par des méthodes non-supervisées de classification.....	42
<b>Tableau IX.</b> Etudes portant sur l'identification de profils de rhinite allergique par des méthodes non-supervisées de classification.....	45
<b>Tableau X.</b> Etudes portant sur l'identification de profils transversaux de multimorbidité allergique par des méthodes non-supervisées de classification.....	46
<b>Tableau XI.</b> Etudes portant sur l'identification de profils de trajectoires de multimorbidité allergique par des méthodes non-supervisées de classification.....	48
<b>Tableau XIIa.</b> Descriptif des modèles LUR utilisés dans les études épidémiologiques européennes sur les manifestations respiratoires/allergiques.....	57
<b>Tableau XIIb.</b> Descriptif des modèles LUR utilisés dans les études épidémiologiques nord-américaines sur les manifestations respiratoires/allergiques.....	58
<b>Tableau XIIIa.</b> Comparaison des caractéristiques des enfants toujours suivis à 8-9 ans et des enfants ayant quitté la cohorte PARIS.....	104
<b>Tableau XIIIb.</b> Comparaison des caractéristiques des participants et des non-participants au bilan clinico-biologique de 8-9 ans dans la cohorte PARIS.....	105
<b>Tableau XIV.</b> Distributions des différents paramètres mesurés lors de l'EFR du bilan clinico-biologique de 8-9 ans dans la cohorte PARIS.....	112
<b>Tableau XV.</b> Associations de certains paramètres de la fonction respiratoire avec les symptômes évocateurs d'asthme et le diagnostic d'asthme entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.....	113
<b>Tableau XVI.</b> Prévalences de la sensibilisation à 8-9 ans, évaluée par le dosage des IgE spécifiques, selon les symptômes/diagnostics de maladies respiratoires/allergiques des enfants de la cohorte PARIS.....	117
<b>Tableau XVII.</b> Distribution des niveaux moyens d'oxydes d'azote mesurés par la station du réseau Airparif la plus proche du domicile de la mère durant la grossesse.....	118



<b>Tableau XVIII.</b> Valeurs de l'indice ATMO les jours précédant le bilan clinico-biologique à 8-9 ans des enfants de la cohorte PARIS.....	120
<b>Tableau XIX.</b> Valeurs moyennes du VEMS et de la CVF à 8 ans dans différentes cohortes.....	124
<b>Tableau XX.</b> Proportions d'enfants sensibilisés aux pneumallergènes, d'après les dosages des IgE spécifiques, dans différentes cohortes de naissances européennes.....	125
<b>Tableau XXI.</b> Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la symptomatologie respiratoire/allergique entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS (modèles GEE).....	141
<b>Tableau XXII.</b> Associations entre l'exposition pré- et postnatale précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.....	142
<b>Tableau XXIII.</b> Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et l'incidence des diagnostics de maladies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.....	143
<b>Tableaux XXIV.</b> Principales forces et faiblesses des différentes modalités d'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile.....	165

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Illustration des mécanismes de l'hypersensibilité de type I au niveau des bronches : étape de sensibilisation.....	8
<b>Figure 2.</b> Illustration des mécanismes de l'hypersensibilité de type I au niveau des bronches : la réaction allergique.....	9
<b>Figure 3.</b> Schéma des voies aériennes pulmonaires. Les numéros correspondent aux différentes ramifications. À droite, le nom des différentes voies aériennes composant les poumons. À gauche, les stades de développement pulmonaire durant lesquels ces dernières se mettent en place.....	12
<b>Figure 4.</b> Courbe débit-volume théorique présentant les principaux paramètres respiratoires mesurés lors d'une spirométrie.....	15
<b>Figure 5.</b> Fiche du SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis).....	19
<b>Figure 6.</b> Incidence des différentes pathologies allergiques au cours de l'enfance.....	21
<b>Figure 7.</b> Évolution de la prévalence des symptômes d'asthme entre 1965 et 2006 chez des enfants/jeunes adultes.....	22
<b>Figure 8.</b> Cartes des prévalences des sifflements actuels à 6-7 ans rapportées au cours de la phase III de l'étude ISAAC.....	23
<b>Figure 9.</b> Cartes des prévalences des symptômes d'eczéma actuels à 6-7 ans rapportées au cours de la phase III de l'étude ISAAC.....	24
<b>Figure 10.</b> Cartes des prévalences des symptômes de rhino-conjonctivite actuels à 6-7 ans rapportées au cours de la phase III de l'étude ISAAC.....	25
<b>Figure 11.</b> Représentation d'une classification hiérarchique sous forme de dendrogramme.....	30
<b>Figure 12.</b> Profils de trajectoires de sifflements identifiés entre 0 et 7 ans par une analyse longitudinale en classes latentes dans la cohorte de naissances ALSPAC.....	36
<b>Figure 13.</b> Profils de trajectoires de sifflements identifiés entre 0 et 8 ans par une analyse longitudinale en classes latentes dans la cohorte de naissances PIAMA.....	38
<b>Figure 14.</b> Trajectoires de dermatite atopique identifiées dans la cohorte de naissances PASTURE en utilisant une analyse longitudinale en classes latentes.....	43
<b>Figure 15.</b> Trajectoires de dermatite atopique identifiées dans les cohortes de naissances ALSPAC (A) et PIAMA (B) en utilisant une analyse longitudinale en classes latentes.....	44
<b>Figure 16.</b> Prévalence des symptômes d'asthme, de rhinite et d'eczéma dans chacun des deux groupes identifiés par la méthode des k-moyennes à 4 et à 8 ans dans 7 cohortes de naissances du réseau européen MeDALL. Les bandes colorées représente la valeur de chaque prévalence, de 0 % (en blanc) à 100 % (en rouge).....	47
<b>Figure 17.</b> Profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques identifiés entre 0 et 4 ans par une analyse longitudinale en k-moyennes dans la cohorte de naissances PARIS.....	48
<b>Figure 18.</b> Profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques identifiés entre 0 et 11 ans par des méthodes d'apprentissage bayésien dans les cohortes de naissances ALSPAC et MAAS.....	49

<b>Figure 19.</b> Parts des différentes sources de pollution atmosphérique (en %) dans les émissions de NO <sub>x</sub> , de PM <sub>10</sub> et de PM <sub>2,5</sub> , en région parisienne.....	52
<b>Figure 20.</b> Cartographie des concentrations moyennes en NO <sub>2</sub> modélisées par un modèle LUR dans la ville d'Edmonton (Canada).....	56
<b>Figure 21.</b> Représentation schématique d'un panache de polluant émis par une source ponctuelle et continue. Le vent souffle dans la direction de l'axe x. Les profils de concentrations horizontaux sont représentés par les courbes gaussiennes en rouge et Les profils de concentrations verticaux sont représentés par les courbes gaussiennes en bleu.....	60
<b>Figure 22.</b> Représentation schématique des concentrations de polluants dans une configuration urbaine de rue canyon. Les concentrations les plus fortes sont représentées en rouge, les plus faibles en bleu. Les polluants ont tendance à s'accumuler dans la zone abritée du vent (le long du bloc A) et à se disperser dans la zone exposée au vent (le long du bloc B).....	60
<b>Figure 23.</b> Localisation des maternités de recrutement (étoiles rouges) et des logements à la naissance des enfants inclus dans la cohorte PARIS (points bleus) dans la petite couronne parisienne.....	78
<b>Figure 24.</b> Calendrier du suivi longitudinal de la cohorte PARIS.....	80
<b>Figure 25.</b> Géométrie d'une rue canyon pour le modèle OSPM et principes d'échanges et de dispersion des polluants.....	91
<b>Figure 26.</b> Fenêtre principale du logiciel ExTra renseignant l'état de saisie des différentes catégories de paramètres nécessaires au calcul et fenêtre de visualisation des résultats.....	92
<b>Figure 27.</b> Sous-indices ATMO (de 1 à 10) de qualité d'air du dioxyde de soufre (SO <sub>2</sub> ), du dioxyde d'azote (NO <sub>2</sub> ), de l'ozone (O <sub>3</sub> ) et des particules de diamètre aérodynamique médian inférieur à 10 µm (PM <sub>10</sub> ), avec le qualificatif et les moyennes en µg/m <sup>3</sup> correspondant.....	93
<b>Figure 28.</b> Diagramme de flux des enfants de la cohorte PARIS participant aux différentes parties de l'exploitation statistique réalisée dans le cadre de ce travail de thèse.....	102
<b>Figure 29.</b> Nombre d'enfants dans la file active et nombre de questionnaires complétés à chaque date de point du suivi de la cohorte PARIS jusqu'à 8-9 ans.....	103
<b>Figure 30.</b> Évolution des prévalences de symptômes respiratoires/allergiques durant les 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte de naissances PARIS.....	107
<b>Figure 31.</b> Prévalences des symptômes transitoires, persistants et tardifs évocateurs de maladies respiratoires/allergiques durant les 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte de naissances PARIS.....	108
<b>Figure 32.</b> Proportions des sifflements associés à des critères de sévérité (crises fréquentes, accompagnées d'essoufflements, perturbant le sommeil ou les activités quotidiennes de l'enfant) à chaque âge du suivi chez les enfants siffleurs de la cohorte PARIS.....	109
<b>Figure 33.</b> Proportions des symptômes de rhinite potentiellement d'origine allergique, car accompagnés de conjonctivite ou déclenchés par des pneumallergènes selon les parents, à chaque âge du suivi chez les enfants ayant des symptômes de rhinite dans la cohorte PARIS.....	110
<b>Figure 34.</b> Répartition des diagnostics d'asthme, d'eczéma et de rhume des foins selon les tranches d'âges auxquelles ils ont été portés, au cours des 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte PARIS.....	111

<b>Figure 35.</b> Morbidité et comorbidités allergiques (diagnostic d’asthme, d’eczéma et de rhume des foins) chez les enfants de la cohorte PARIS au cours des 8-9 premières années de vie.....	111
<b>Figure 36.</b> Distribution des niveaux de la FeNO suivant les symptômes et les diagnostics d’asthme et de rhume des foins entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.....	114
<b>Figure 37.</b> Prévalences de la sensibilisation allergénique à 18 mois et à 8-9 ans dans la cohorte PARIS.....	115
<b>Figure 38.</b> Prévalences des sensibilisations aux différents allergènes testés lors du dosage des IgE spécifiques à 8-9 ans dans la cohorte PARIS.....	116
<b>Figure 39.</b> Distributions des niveaux moyens d'oxydes d'azote modélisés par l’indice ExTra dans la cohorte PARS.....	119
<b>Figure 40.</b> Taux annuels de migration résidentielle interdépartementale chez les actifs sur l’ensemble du territoire français en 2014.....	121
<b>Figure 41.</b> Niveaux d’exposition aux NO <sub>x</sub> (en µg/m <sup>3</sup> ) modélisés par des modèles LUR dans plusieurs cohortes européennes participant aux projet ESCAPE.....	126

## Liste des abréviations

AASQA	Associations agréées de la surveillance de la qualité de l'air
ACL	Analyse en classes latentes
ACLL	Analyse en classe latente longitudinale
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
BAMSE	Barn (children) allergy milieu Stockholm epidemiological survey
BIC	Critère d'information bayésien
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAH	Classification ascendante hiérarchique
CAMP	Childhood Asthma Management Program
CAPPS	Canadian Asthma Primary Prevention Study
CCAAPS	Cincinnati childhood allergy and air pollution study
CCCEH	Columbia Center for Children's Environmental Health
CCHH	China-Children-Homes-Health
CEAS	Childhood Environment and Allergic Diseases
CHEER	Children's Health and Environment Research
CHILD	Canadian Healthy Infant Longitudinal Development
CHS	Children's Health Study
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COV	Composés organiques volatils
CO <sub>x</sub>	Oxydes de carbone
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSTB	Centre Scientifique et Technique du Bâtiment
CVF	Capacité vitale forcée
DAG	Directed acyclic graph
Dases	Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé
DDE	Directions départementales de l'équipement
DEMM	Débit expiratoire maximal médian
DEM <sub>25-75</sub>	Débit expiratoire maximal médian
DEP	Débit de pointe
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EASI	Eczema Area and Severity Index
EDEN	Etude des Déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELFE	Etude longitudinale française depuis l'enfance
EPR-3	Rapport du Groupe d'Experts 3
ERS	European Respiratory Society
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects
ExTra	Indice d'exposition au trafic routier
FeNO	Fraction exhalée de monoxyde d'azote
FTE	Fumée de tabac environnementale

GASPII	Genetica e Ambiente: Studio Prospettico dell'Infanzia in Italia
GA <sup>2</sup> LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GBTM	Group based trajectory modeling
GEE	Generalized estimating equation
GINA	Global Initiative for Asthma
GINI	German infant study on the influence of nutrition intervention
GMM	Growth mixture model
HERA	Health Environmental Risk Assessment
HR	Hazard ratio
HR <sub>a</sub>	Hazard ratio ajusté
IC <sub>95%</sub>	intervalle de confiance à 95 %
IFFSTTAR	Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux
IgE	Immunoglobulines E
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INMA	Infancia y medio ambiente
INRETS	Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité
Insee	Institut National des Statistiques et des Etudes Economique
InVS	Institut national de veille sanitaire
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ISEE	International Society for Environmental Epidemiology
LCGA	Latent class growth analysis
LISA	Lifestyle immune system allergy
LUR	Land-use regression
MAAS	Manchester Asthma and Allergy Study
MAS	Multizentrische allergie-studie
MACS	Melbourne Atopy Cohort Study
MeDALL	Mechanisms of the Development of ALLergy
NAEPP	National Asthma Education and Prevention Program
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NO	Monoxyde d'azote
NO <sub>2</sub>	Dioxyde d'azote
NO <sub>x</sub>	Oxydes d'azote
OBC	Oslo Birth Cohort
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
Ora	Odds ratio ajusté
O <sub>3</sub>	Ozone
OSPM	Operational Street Pollution Model
PAA	Pollution atmosphérique d'origine automobile
PAM	Partitioning around medoids
PARIS	Pollution and Asthma Risk : an Infant Study
PASTURE	Protection Against Allergy Study in Rural Environments
PELAGIE	Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance

PIAMA	Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
PCS	Professions et Catégories Socioprofessionnelles
PM <sub>2,5</sub>	Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm
PM <sub>10</sub>	Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SFAR	Score For Allergic Rhinitis
SIG	Systèmes d'informations géographiques
SO <sub>2</sub>	Dioxyde de soufre
TCA	Tests cutanés allergologiques
Th	Lymphocyte T auxiliaire (helper)
TSLP	Lymphopoïétine stromale thymique
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VGEF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VMC	Ventilation mécanique contrôlée
VR	Volume résiduel
WAO	World Allergy Organization

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**





Le trafic routier constitue une des principales sources de pollution atmosphérique en milieu urbain. La part des émissions liées à ce trafic routier dans les niveaux totaux de pollution atmosphérique a tendance à s'accroître dans les métropoles des pays occidentaux (1), où les populations sont de plus en plus urbaines (2). En parallèle, la prévalence des pathologies allergiques (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique) a augmenté de manière substantielle à travers le monde depuis une trentaine d'années, en particulier chez les enfants (3), bien qu'une stabilisation voire une diminution de ces prévalences soit actuellement observée dans les pays les plus industrialisés (4). En France, environ un quart de la population est touchée par ces pathologies qui figurent parmi les maladies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant (5). L'impact des maladies allergiques sur la qualité de vie (activités quotidiennes et sommeil perturbés, vie sociale affectée) n'est pas négligeable, tout comme leur impact économique qui regroupe les coûts directs (traitement, hospitalisation) et les coûts indirects (absentéisme, baisse de productivité et de performance), ces derniers étant estimés entre 55 et 151 milliards d'euros chaque année en Europe (6).

Par conséquent, de plus en plus de travaux épidémiologiques s'intéressent à l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile (PAA) et les pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance. Le rôle de la PAA sur la survenue de ces pathologies n'est cependant pas encore clairement établi, la littérature faisant état de résultats contrastés. Ces disparités pourraient s'expliquer par le fait que tous les enfants n'ont pas la même vulnérabilité face à la PAA, et qu'il existe donc des sous-groupes de population plus sensibles, en particulier selon la fenêtre d'exposition considérée (exposition prénatale, exposition postnatale précoce ou « vie entière ». Elles tiennent sans doute aussi à la diversité des modalités d'évaluation de l'exposition dans les différentes études épidémiologiques.

Dans ce contexte, le présent travail s'inscrit dans le cadre du suivi prospectif de la cohorte francilienne de naissances PARIS (*Pollution and Asthma Risk : an Infant Study*) initiée et gérée par l'équipe HERA – Inserm UMR 1153 – CRESS (anciennement EA 4064) à l'Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, avec le soutien logistique de la Mairie de Paris. La cohorte PARIS dispose notamment d'un modèle physico-chimique de dispersion des polluants pour estimer l'exposition des participants à la PAA à différentes fenêtres d'exposition, et de données relatives à l'évolution des symptômes respiratoires/allergiques depuis la naissance, au statut atopique et à la fonction respiratoire des enfants à 8-9 ans. L'objectif de cette thèse est d'explorer l'histoire naturelle des pathologies respiratoires/allergiques au cours de l'enfance et d'étudier l'impact de l'exposition à la PAA à différentes périodes sur l'incidence et la prévalence de ces pathologies dans la cohorte PARIS.

Dans la première partie de ce manuscrit, il sera exposé l'état des connaissances sur les maladies respiratoires/allergiques chez l'enfant, en s'attardant sur les phénotypes/profils d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique rapportés dans la littérature, puis les travaux épidémiologiques portant sur l'impact de la PAA sur ces maladies seront détaillés. Dans un second temps, la méthodologie utilisée dans ce travail sera présentée : la cohorte PARIS, le suivi sanitaire et environnemental des participants, en particulier la modélisation de l'exposition à la PAA, et les modalités de l'exploitation statistique de ces données. Le troisième volet sera consacré aux résultats et à leur discussion. Il offrira d'abord un descriptif détaillé des enfants de la cohorte PARIS, notamment de leur santé respiratoire, de leurs allergies et de leur exposition pré- et postnatale à la PAA, puis abordera l'identification et la caractérisation de profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques, avant de se terminer par l'étude de l'association de l'exposition pré- et postnatale à la PAA avec la prévalence des symptômes respiratoires/allergiques au cours du suivi, avec l'incidence des diagnostics d'asthme, de dermatite atopique et de rhume des foins, et avec la fonction respiratoire à 8-9 ans. Ce manuscrit s'achèvera sur une discussion générale dans laquelle seront soulignés les points forts et les limites de ce travail, seront mis en évidence les principaux apports de cette thèse, et seront envisagées quelques perspectives pour la suite.



# ÉTAT DES CONNAISSANCES



Dans ce premier chapitre, il sera fait un bilan des connaissances actuelles sur les pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance, et sur l'impact de la pollution atmosphérique d'origine automobile sur ces dernières. Dans un premier temps, un rappel sur l'allergie et sur les maladies allergiques chez les enfants sera effectué, et les données épidémiologiques à l'échelle mondiale et française seront exposées. Ensuite, les différents profils d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique durant l'enfance, identifiés dans des études épidémiologiques par des méthodes de classification non supervisées, seront décrits. Enfin, dans une troisième partie, la pollution atmosphérique d'origine automobile et les modalités relatives à l'évaluation de son exposition seront présentées. Les principaux résultats recensés dans des travaux épidémiologiques, portant sur l'association entre les maladies respiratoires/allergiques et l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile durant l'enfance, viendront conclure cet état des connaissances.

## **I. Manifestations respiratoires et allergiques durant l'enfance**

### **I.1. Rappels sur l'allergie**

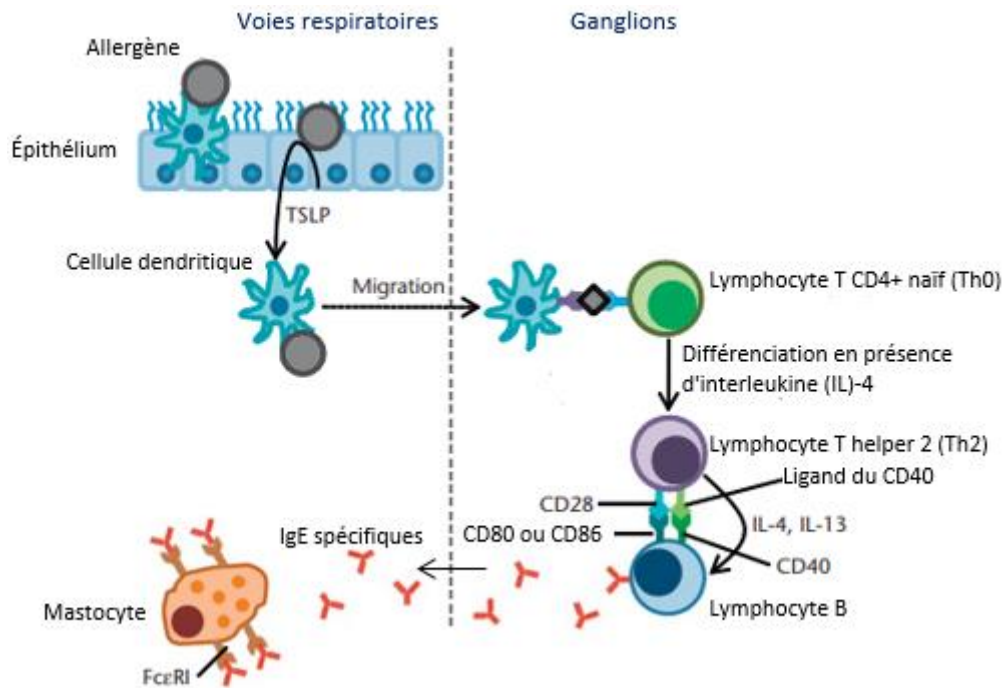
#### **I.1.1. Définition de l'allergie**

Le terme « allergie » a été introduit en 1906 par Clemens von Pirquet pour décrire de manière générale la réaction du système immunitaire face à une substance externe (7). Aujourd'hui, l'allergie est définie de façon plus stricte. Selon la nomenclature révisée par l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) (8) et mise à jour par la *World Allergy Organization* (WAO) (9), l'allergie correspond à une réaction d'hypersensibilité engendrée par des mécanismes immunitaires spécifiques. L'hypersensibilité se caractérise par une réponse inappropriée de l'organisme face à un antigène donné à une dose normalement tolérée. Un antigène est une molécule reconnue comme étrangère à l'organisme qui provoque une réponse immunologique. Si cette réponse correspond à une hypersensibilité déclenchant une réaction allergique, on parle alors d'allergène. Il existe différents types d'allergènes, définis selon leur mode habituel de pénétration dans l'organisme : les pneumallergènes (pollens, acariens, poussières, moisissures, phanères d'animaux, ...) qui sont généralement introduits dans l'organisme par inhalation, les trophallergènes (lait, œuf, noix, arachide, blé, soja, poisson, ...) qui sont les allergènes alimentaires et pénètrent dans l'organisme par ingestion, ou encore les allergènes de contact (latex, métaux, isothiazolinones, ...) qui pénètrent dans l'organisme par voie cutanée. Néanmoins, cette classification est arbitraire : en effet, certains pneumallergènes peuvent par exemple traverser la peau, en particulier lorsque la barrière cutanée est altérée.

#### **I.1.2. Mécanismes de l'allergie**

L'hypersensibilité allergique peut être médiée par des cellules ou des anticorps et est historiquement répartie en quatre types, selon la classification de Coombs et Gell (10). L'allergie est communément associée à l'hypersensibilité de type I, aussi appelée hypersensibilité immédiate, mettant en jeu des interactions immunitaires spécifiques *via* les anticorps immunoglobulines E (IgE). Dans la plupart des cas, l'hypersensibilité de type I est le mécanisme à l'origine des maladies allergiques telles que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite allergique. Le phénomène d'hypersensibilité immédiate se déroule en deux étapes :

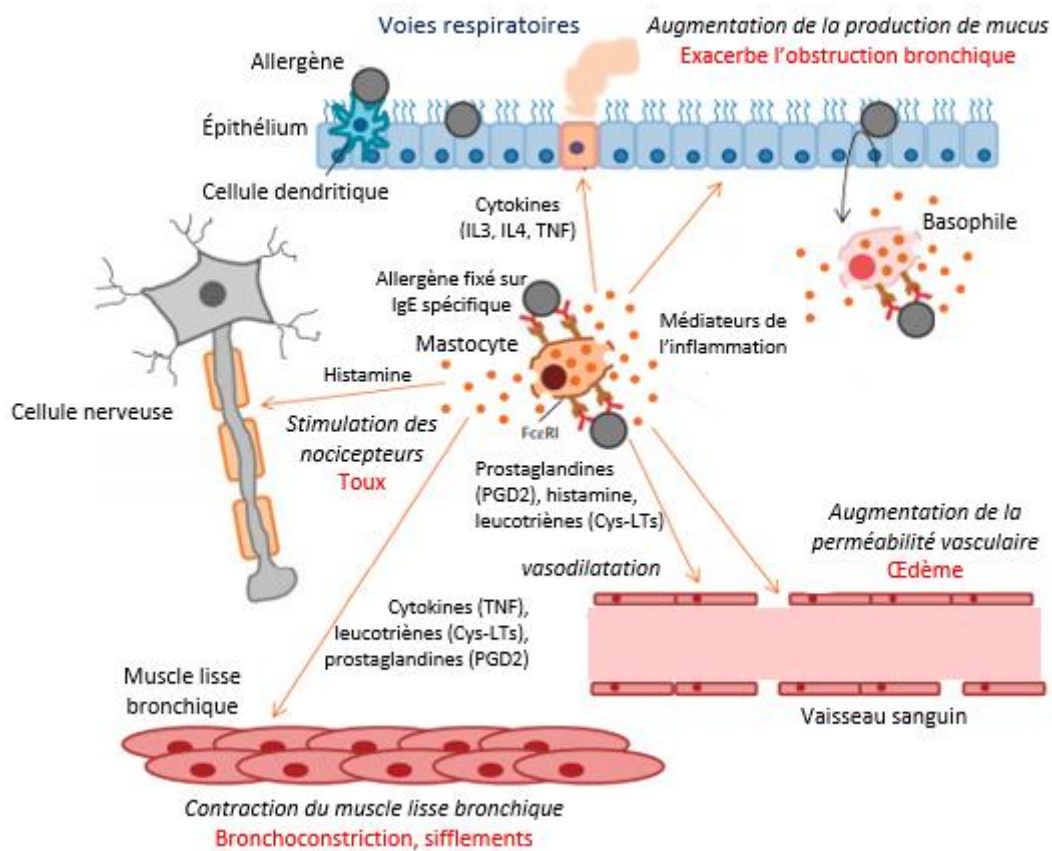
- La sensibilisation allergénique (Figure 1) : Lors du premier contact de l'organisme avec l'allergène, les cellules présentatrices d'antigène, telles que les cellules dendritiques, sont stimulées par la TSLP (lymphopoïétine stromale thymique, *Thymic Stromal LymphoPoietin* en anglais), captent l'allergène et présentent l'antigène dérivé de ce dernier aux lymphocytes T CD4+ naïfs (Th0). En présence d'interleukine (IL)-4, les cellules Th0 se différencient en lymphocytes T *helper* 2 (Th2) qui produisent les cytokines pro-inflammatoires (IL-3, IL-4 et IL-13) et stimulent la production d'IgE spécifiques à l'allergène par les lymphocytes B. Ces IgE spécifiques migrent dans l'organisme et se fixent à la surface des cellules cibles de la peau et des muqueuses (les mastocytes) et sur les cellules cibles circulantes (les polynucléaires basophiles) (7).



**Figure 1.** Illustration des mécanismes de l'hypersensibilité de type I au niveau des bronches : étape de sensibilisation (Source : d'après Hodge *et al.*, 2013 (7)).

- La réaction allergique (Figure 2) : Un contact avec un allergène auquel le système immunitaire est déjà sensibilisé entraîne une réaction allergique. Celle-ci se déclenche rapidement (de quelques secondes à quelques minutes) et se traduit par des symptômes localisés ou une manifestation systémique (anaphylaxie). Les IgE spécifiques de l'allergène se fixent sur les récepteurs de haute affinité (FcεRI) des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Ces cellules se dégranulent alors et libèrent des médiateurs de l'inflammation comme de l'histamine, des prostaglandines (PGD<sub>2</sub>), des leucotriènes (Cys-LTs), ou des cytokines (IL-4, IL-13, TNFα). Lorsque la réaction allergique se déroule au niveau des bronches, ces médiateurs produisent notamment une vasodilatation, une bronchoconstriction, une surproduction de mucus et une hyperperméabilité vasculaire, ce qui provoque des symptômes allergiques tels que les sifflements ou la toux (7).

Les trois autres types d'hypersensibilité allergique correspondent aux allergies dites non IgE-dépendantes. L'hypersensibilité de type II, dite cytotoxique, et l'hypersensibilité de type III, ou semi-retardée, sont médiées par les immunoglobulines G et M (IgG et IgM). L'hypersensibilité cytotoxique conduit à la destruction des cellules et des tissus sur lesquels se sont fixés les antigènes, tandis que l'hypersensibilité semi-retardée est la conséquence du dépôt de complexes antigènes-anticorps causant des lésions tissulaires. L'hypersensibilité de type IV, aussi appelée hypersensibilité retardée, est quant à elle induite par les lymphocytes T. La réaction inflammatoire se produit environ 24 heures après le contact avec l'allergène.



**Figure 2.** Illustration des mécanismes de l'hypersensibilité de type I au niveau des bronches : la réaction allergique (Source : d'après Hodge *et al.*, 2013 (7)).

### I.1.3. Exploration de la sensibilisation allergénique

La présence d'une sensibilisation allergénique est communément détectée par le dosage *in vitro* des IgE spécifiques dans le sérum ou par un test cutané allergologique (ou *skin-prick test*).

Le **dosage des IgE spécifiques** consiste à détecter et à quantifier les IgE spécifiques dirigées contre différents pneumallergènes et trophallergènes, généralement par une technique immuno-enzymatique. Divers allergènes sont couplés à un support solide puis sont incubés avec le sérum du sujet afin que les IgE spécifiques s'y fixent. Ces dernières sont ensuite détectées et quantifiées grâce à des anticorps anti-IgE associés à des marqueurs fluorescents.



Le **test cutané allergologique** consiste quant à lui à mettre en contact avec la peau différents extraits allergéniques, ainsi qu'un contrôle positif (histamine) et un contrôle négatif (diluant sans principe actif). Ce test est considéré comme étant positif si le diamètre de la réaction cutanée est supérieur à 3mm, 15 à 20 minutes après l'application des extraits allergéniques. Le test cutané allergologique est le plus couramment utilisé par les cliniciens car il est plus rapide et moins coûteux (11), même s'il existe quelques discordances concernant ses résultats avec ceux des dosages des IgE spécifiques.

La majorité des maladies allergiques étant induites par les IgE, ces tests, couplés au recueil de symptômes, s'avèrent utiles pour identifier les allergènes les déclenchant et orienter leurs traitements. Néanmoins, un dosage d'IgE spécifiques ou un test cutané positif n'est pas toujours associé à une manifestation clinique de l'allergie car les sujets sensibilisés ne présentent pas toujours des symptômes allergiques. En pratique, ces deux tests sont utilisés pour confirmer une hypersensibilité de type I lorsque celle-ci est suspectée chez un individu à cause de ses symptômes et de ses antécédents familiaux. De fait, leur interprétation doit être faite avec précaution dans le cadre d'études épidémiologiques en population générale, car ces tests sont alors réalisés en majorité chez des sujets sains. Dans l'étude de Garcia-Marcos et al. (12) considérant les tests cutanés allergologiques comme référence, les valeurs prédictives positives et négatives du dosage des IgE spécifiques de pneumallergènes étaient meilleures dans le sous-groupe des enfants asthmatiques ou souffrant de rhino-conjonctivite qu'en population générale.

#### **I.1.4. Atopie**

Le terme « atopie » a été évoqué pour la première fois dans les années 1920 par Coca et Cooke (13). La nomenclature révisée par l'EAACI (8) et mise à jour par la WAO (9) définit l'atopie comme une tendance personnelle ou familiale, la plupart du temps durant l'enfance ou l'adolescence, à développer des réactions allergiques IgE-dépendantes en réponse à des allergènes communs. L'atopie est une prédisposition génétique à la surproduction d'IgE spécifiques, ce qui correspond à une augmentation de l'hypersensibilité de type I, en réponse à une exposition à de faibles doses d'allergènes auxquelles la majorité des individus sont exposés sans déclencher de réactions allergiques IgE-dépendantes. L'atopie ne correspond pas à une maladie mais à un trait clinique ou à une prédisposition ; un individu atopique pourra développer des maladies allergiques telles que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite allergique.

## **I.2. Pathologies allergiques**

L'allergie IgE-médiée est à l'origine de plusieurs pathologies telles que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite allergique (Tableau I). Ces pathologies dites allergiques sont chroniques et font partie des maladies les plus fréquentes chez les enfants (14). Elles apparaissent souvent tôt dans l'enfance et leur expression varie selon l'âge et l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, ce qui en font des pathologies complexes et hétérogènes (15). De plus, ces pathologies ont tendance à coexister au sein d'un même individu : on parle alors de multimorbidité allergique.

**Tableau I.** Description (organe touché, symptomatologie et allergènes impliqués) des différentes pathologies allergiques (Source : d'après Hodge *et al.*, 2013 (7)).

ORGANE	SYMPTÔMES	ALLERGENES	PATHOLOGIES ALLERGIQUES
<b>Œil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rougeurs</li> <li>● Prurit au niveau de la conjonctive</li> <li>● Gonflement des paupières</li> <li>● Larmolements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pollens</li> <li>● Acariens/poussières</li> <li>● Moisissures</li> <li>● Phanères d'animaux</li> </ul>	Conjonctivite allergique
<b>Nez</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inflammation de la muqueuse nasale</li> <li>● Obstruction nasale</li> <li>● Rhinorrhée</li> <li>● Eternuements</li> <li>● Prurit nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pollens</li> <li>● Acariens/poussières</li> <li>● Phanères d'animaux</li> </ul>	Rhinite allergique
<b>Bouche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Urticaire ou angio-cedème</li> <li>● Prurit, picotements et cedème des lèvres, de la langue et/ou de la gorge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aliments</li> </ul>	Allergie alimentaire
<b>Bronches</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inflammation bronchique</li> <li>● Toux</li> <li>● Sifflements</li> <li>● Dyspnée</li> <li>● Œdème laryngé</li> <li>● Bronchoconstriction</li> <li>● Trouble ventilatoire obstructif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pollens</li> <li>● Acariens/poussières</li> <li>● Moisissures</li> <li>● Phanères d'animaux</li> <li>● Aliments</li> </ul>	Asthme Allergie alimentaire
<b>Peau</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inflammation cutanée chronique</li> <li>● Prurit</li> <li>● Urticaire ou angio-cedème</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acariens/poussières</li> <li>● Aliments</li> <li>● Venin d'insecte</li> </ul>	Dermatite atopique Allergie alimentaire Allergie au venin d'insecte
<b>Tractus gastro-intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nausée</li> <li>● Vomissements</li> <li>● Diarrhée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aliments</li> </ul>	Allergie alimentaire

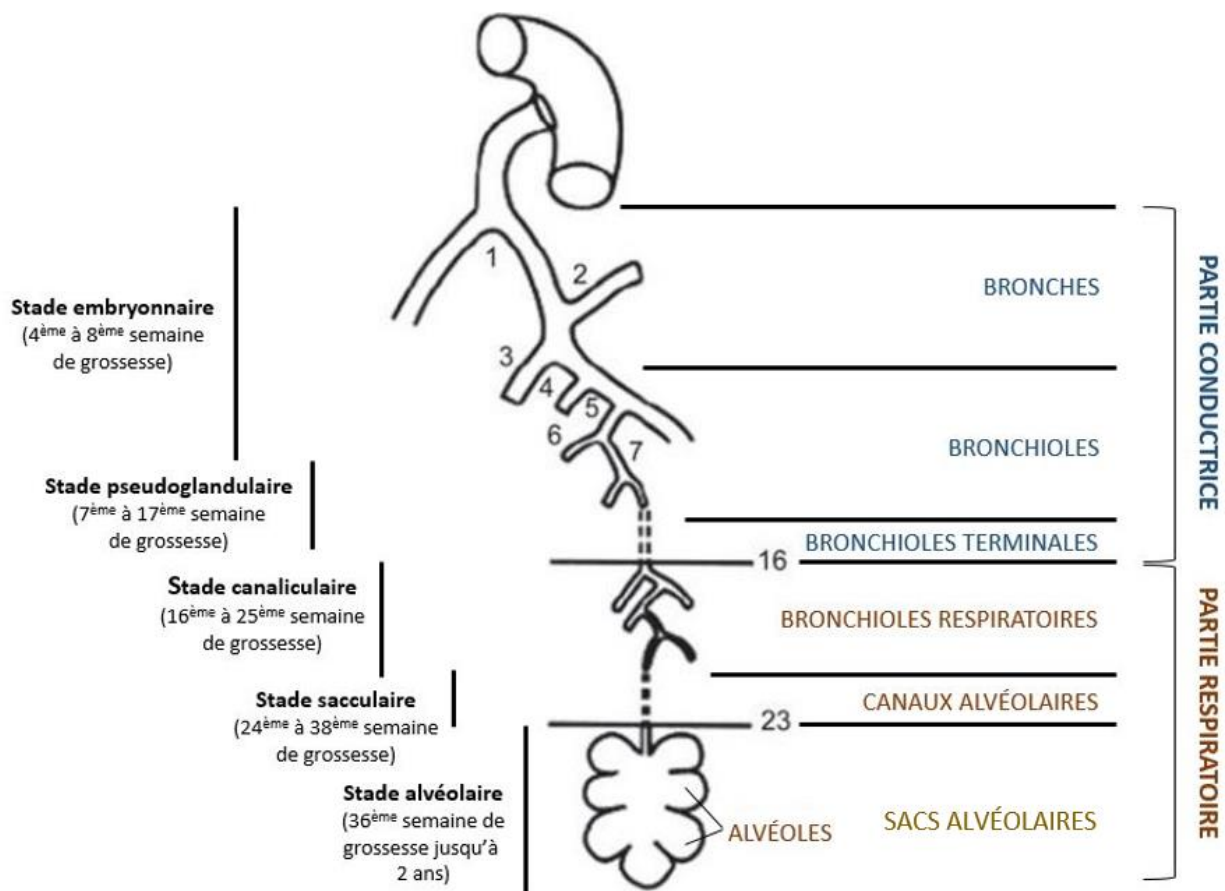
### I.2.1. Asthme

#### ● *Rappels sur le développement et la structure pulmonaire durant l'enfance*

Les poumons sont un organe thoracique respiratoire qui permet les échanges gazeux entre l'air et le corps humain. Ils sont composés de 23 ramifications de voies aériennes. Les seize premières, correspondant aux bronches segmentaires, aux bronches intersegmentaires, aux bronchioles et aux bronchioles terminales, constituent la partie conductrice de l'air. Elles se développent en début de grossesse, dès la phase embryonnaire. Les sept autres ramifications, correspondant aux bronchioles respiratoires, aux canaux alvéolaires et aux sacs alvéolaires, composent la partie respiratoire des poumons (Figure 3) qui commence à se former au cours de la grossesse jusqu'à après la naissance.

Le développement pulmonaire se décompose en plusieurs phases. Lors de la phase embryonnaire, entre quatre et sept semaines de grossesse, une gouttière dans la partie ventrale du larynx apparaît : c'est le sillon laryngo-trachéal. Un bourgeon se forme ensuite à son extrémité et se divise en deux bourgeons bronchiques primaires, d'où naissent les bourgeons bronchiques secondaires qui donneront les lobes pulmonaires. Au début du stade pseudoglandulaire, à sept semaines de grossesse, les poumons ressemblent à une glande tubulo-acineuse. Lors de cette phase, la totalité des voies conductrices de l'air sont formées suite aux ramifications successives des bourgeons bronchiques. Le long de ces voies apparaissent les premières

cellules neuroendocrines, ciliées et en gobelets. Autour, les cellules du mésenchyme commencent à former du cartilage et des muscles lisses. La mise en place de la partie respiratoire, aussi appelée parenchyme pulmonaire, débute à la fin du stade pseudoglandulaire et se poursuit au cours de la phase canaliculaire, entre la seizième et la vingt-cinquième semaine de grossesse. Aux extrémités des bronchioles terminales se forment des tubules dont les ramifications, qui comprennent trois à quatre générations de bronchioles respiratoires prolongées de canaux alvéolaires, forment un acinus. Le long de ces acini, le réseau de capillaires se met en place dans le mésenchyme pour permettre des futurs échanges gazeux. Les cellules épithéliales des tubules se différencient en pneumocytes de type I (forme pavimenteuse) et de type II (forme cubique). Ces dernières commencent à sécréter le surfactant à la fin de la phase canaliculaire, nécessaire pour empêcher les alvéoles de se coller lors de l'expiration. La phase sacculaire se déroule au dernier trimestre de grossesse, entre la vingt-quatrième et la trente-huitième semaine. Elle consiste en l'apparition de saccules au bout des canaux alvéolaires. Les septa primaires viennent cloisonner ces saccules en sacs alvéolaires. Cette phase est marquée par la densification du réseau capillaire et l'élargissement de l'espace aérien dans le parenchyme respiratoire. Enfin, le stade alvéolaire débute en fin de grossesse et se poursuit au cours des deux premières années de vie. Les sacs alvéolaires se divisent en alvéoles, délimitées par les septa secondaires et entourées de fibres élastiques. La phase d'alvéolisation est intense les six premiers mois de vie et se poursuit jusqu'à deux ans. On estime que 85 % des alvéoles sont formées après la naissance (16,17).



**Figure 3.** Schéma des voies aériennes pulmonaires. Les numéros correspondent aux différentes ramifications. À droite, le nom des différentes voies aériennes composant les poumons. À gauche, les stades de développement pulmonaire durant lesquels ces dernières se mettent en place (d'après Mullasery *et al.*, 2015 (17)).

### • *Définition de l'asthme*

L'asthme est un trouble respiratoire lié à une inflammation chronique des voies aériennes et à une hyperréactivité bronchique, c'est-à-dire une propension du muscle lisse bronchique à se contracter de manière excessive en présence de certains stimuli, pouvant engendrer sur le long-terme un remodelage des bronches, incluant notamment une hypertrophie du muscle lisse bronchique et une occlusion des voies aériennes causée par l'hypersécrétion de mucus (7). Dans le cadre d'un asthme allergique, l'inflammation bronchique est provoquée par des allergènes inhalés provenant généralement d'acariens, de poussières, de moisissures, de phanères d'animaux ou de pollens. Ces événements physiologiques se traduisent par une limitation des débits respiratoires, appelée trouble ventilatoire obstructif. Les asthmes allergiques représentent environ 80 % des asthmes chez l'enfant (contre 40 à 50 % chez l'adulte) (8).

L'expression hyperréactivité bronchique et l'intensité de l'obstruction sont variables selon les individus, ainsi que chez une même personne, au cours du temps (18) ; ainsi, l'asthme peut s'exprimer sous différentes formes (notion de phénotypes) qui seront présentées plus loin dans cette partie. Il semble également que l'asthme soit hétérogène dans ses mécanismes biologiques sous-jacents, en plus de l'être dans son expression : il existe ainsi une multitude d'« endotypes », autrement dit plusieurs « sous-types » d'asthme, qui peuvent expliquer un même phénotype, ou contenir chacun plus d'un phénotype (19). Par exemple, les mécanismes biologiques à l'origine de l'inflammation peuvent aussi bien mettre en jeu l'activation des mastocytes par les IgE et l'action des polynucléaires éosinophiles (on parle d'asthme « éosinophilique »), que l'action des polynucléaires neutrophiles médiée par l'IL-17 sécrétée par les lymphocytes Th17 (on parle d'asthme « neutrophilique ») (20,21).

### • *Symptomatologie et diagnostic*

L'asthme se manifeste par une grande variété de symptômes respiratoires épisodiques relatifs à l'hyperréactivité et à l'obstruction bronchique : sifflements, toux, essoufflement, dyspnée et sensation d'oppression thoracique, dont l'intensité peut varier au cours du temps ou suivant les patients. Issu d'une collaboration entre l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), le programme international *Global Initiative for Asthma* (GINA) publie régulièrement depuis 1993 des rapports dans lesquels sont présentées ses recommandations relatives à la prise en charge et au traitement de l'asthme, notamment pour les enfants d'âge scolaire (6-11 ans) (22). Selon ces recommandations (voir Tableau II), le diagnostic de l'asthme repose dans un premier temps sur la présence de ces symptômes respiratoires liés à l'asthme. Bien que ces symptômes ne soient pas spécifiques de l'asthme, leur combinaison (au moins deux symptômes différents), leur propension à s'aggraver durant la nuit, à avoir une intensité variable au cours du temps ou à empirer durant une infection virale sont autant d'éléments qui orientent le diagnostic vers l'asthme.

Dans un second temps, la caractérisation de l'obstruction bronchique en utilisant la spirométrie permet de confirmer une présomption d'asthme. La spirométrie permet de mesurer la fonction respiratoire, c'est-à-dire les volumes et débits pulmonaires lors d'une expiration forcée (la plus profonde et rapide possible). Elle est principalement utilisée pour diagnostiquer ou suivre l'évolution de maladies obstructives des voies respiratoires telles que l'asthme ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (23). Les principaux paramètres de la fonction respiratoire mesurés lors d'une spirométrie sont la capacité vitale forcée (CVF, volume total expiré) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS, volume expiré lors de la première seconde). Ce sont des volumes dits mobilisables, par opposition au volume résiduel (VR) dit non-mobilisable ou « statique », mesuré par pléthysmographie et peu utile dans l'étude des troubles respiratoires. Des débits ventilatoires sont également mesurés par spirométrie : le débit de pointe (DEP,

débit maximal atteint) ou le débit expiratoire maximal médian (DEMM ou DEM<sub>25-75</sub>, débit moyen calculé entre 25 % et 75 % de la CVF, c'est-à-dire en plein cœur de l'expiration forcée). Les débits ventilatoires ont une variabilité plus grande que les volumes pulmonaires et sont bien plus dépendant de la coopération du sujet (24).

**Tableau II.** Critères de diagnostics de l'asthme pour les enfants de 6-11 ans, d'après les recommandations de GINA (22).

ELEMENT DE DIAGNOSTIC	CRITERE POUR POSER LE DIAGNOSTIC D'ASTHME
<b>1. Symptomatologie respiratoire</b>	
Sifflements, essoufflement, oppression thoracique, toux	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Généralement au moins deux symptômes différents</li> <li>● Intensité variable au cours du temps</li> <li>● Propension à s'aggraver durant la nuit</li> <li>● Symptômes déclenchés par un effort physique, des rires, des allergènes, le froid</li> <li>● Tendance à empirer durant une infection virale</li> </ul>
<b>2. Confirmation de l'obstruction et de l'hyperréactivité bronchique</b>	
Mise en évidence d'un syndrome obstructif	Réduction du rapport VEMS/CVF (normalement >90 % chez les enfants) au moins une fois durant le processus de diagnostic
Test de réversibilité de l'obstruction bronchique positif	Augmentation >12 % du VEMS, 10-15 minutes après la prise de 200-400 µg de salbutamol
Variabilité excessive du DEP durant 2 semaines	Variabilité moyenne du DEP entre deux mesures quotidiennes >13 % sur 2 semaines
Test d'effort positif	Diminution du VEMS >12 % de la valeur prédite, ou diminution du DEP >15 %
Test de provocation bronchique à la méthacholine positif	Diminution du VEMS ≥20 % avec des doses standards de méthacholine
Variabilité excessive de la fonction respiratoire entre 2 visites	Variation >12 % du VEMS ou >15 % du DEP entre deux visites successives.

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVF : capacité vitale forcée, DEP : débit expiratoire de pointe.

Les volumes et débits ainsi mesurés sont communément représentés sur une courbe débit-volume, où les volumes figurent sur l'axe des abscisses et les débits sur l'axe des ordonnées, comme le montre la Figure 4. Une courbe débit-volume représente un cycle respiratoire avec la partie inspiratoire sous l'axe des abscisses et la partie expiratoire au-dessus. Les volumes et débits pulmonaires mesurés par spirométrie peuvent être interprétés en les comparant à des valeurs dites théoriques ou de référence. Celles-ci sont calculées à partir d'équations de référence basées sur le sexe, l'âge, la taille et l'origine ethnique de l'individu. A partir de mesures issues de 97 759 sujets asymptomatiques provenant de plusieurs centres situés dans plusieurs pays, l'*European Respiratory Society* (ERS) a publié en 2012 un jeu d'équations de référence multi-ethnique couvrant la fourchette d'âge 3-95 ans (25).

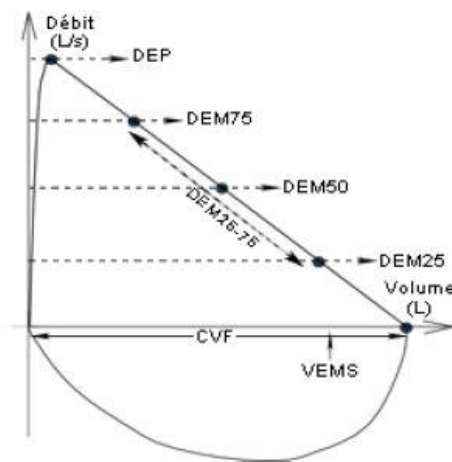
Grâce à la spirométrie, plusieurs paramètres caractéristiques de l'obstruction et de l'hyperréactivité bronchique peuvent être étudiés afin d'établir un diagnostic d'asthme :

- **Le syndrome obstructif** : il se traduit par une réduction du VEMS et des débits ventilatoires, mais pas de la CVF (26). Le syndrome obstructif est caractérisé par un VEMS réduit (inférieur à 80 % de sa valeur théorique, ou inférieur à 85 % chez les enfants d'âge scolaire dans certaines études épidémiologiques (27,28) et par un rapport VEMS/CVF abaissé.

- La **réversibilité de l'obstruction bronchique** : l'administration d'un bronchodilatateur entre deux spirométries permet d'étudier la réversibilité de l'obstruction bronchique. Généralement, la seconde spirométrie est réalisée 10-15 minutes après la prise de deux à quatre doses de 100 µg de salbutamol par le sujet. La réversibilité se traduit par une augmentation supérieure à 12 % du VEMS suite à la prise du bronchodilatateur. En pratique, il convient de s'assurer que le sujet n'ait pas pris de β<sub>2</sub>-agonistes dans les heures précédant le test.

- La **variabilité de la fonction respiratoire** : la variabilité fait référence à une amélioration ou une détérioration significative des volumes et débits respiratoires (une variation de plus de 12 % du VEMS ou de plus de 15 % du DEP) entre deux visites successives.

- Le **test de provocation bronchique à la méthacholine** : ce test consiste à faire inhaler successivement des doses croissantes de méthacholine au sujet, tout en effectuant une manœuvre spirométrique entre chaque dose, jusqu'à atteindre une dose suffisante pour entraîner une diminution de 20 % du VEMS. Pour les sujets atteints d'hyperréactivité bronchique, la dose de méthacholine suffisante pour cette diminution du VEMS est basse. La dose nécessaire pour diminuer de 20 % le VEMS est d'autant plus faible que le sujet souffre d'hyperréactivité bronchique.



**Figure 4.** Courbe débit-volume théorique présentant les principaux paramètres respiratoires mesurés lors d'une spirométrie. CVF : capacité vitale forcée, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, DEP : débit expiratoire de pointe, DEM<sub>25-75</sub> : débit expiratoire maximal médian, DEM<sub>75</sub> : débit expiratoire maximum à 75 % de la CVF, DEM<sub>50</sub> : débit expiratoire maximum à 50 % de la CVF, DEM<sub>25</sub> : débit expiratoire maximum à 25 % de la CVF.

Bien que longtemps sous-utilisée chez les enfants, la spirométrie tend à se développer grâce aux progrès techniques (29). Les enfants d'âge scolaire (âgé de plus de 7 ans) accomplissent de manière satisfaisante les manœuvres de spirométrie, ce qui permet une bonne évaluation de leur fonction respiratoire. Ces manœuvres sont jugées comme difficilement réalisables chez les enfants d'âge préscolaire (entre 2 et 6 ans) à cause de problèmes de compréhension, d'acceptabilité et de reproductibilité des tests. Ces enfants ont de plus un temps d'expiration forcée très court. La spirométrie n'est pas réalisable chez le nourrisson.

• **Sévérité et phénotypes cliniques**

Evaluer la sévérité de l’asthme chez l’enfant est primordial dans l’optique d’orienter la stratégie thérapeutique et de limiter son impact sur la qualité de vie du patient. La sévérité d’un asthme peut être appréciée selon plusieurs paramètres, tous étroitement liés : la sévérité intrinsèque de l’asthme, le niveau de contrôle de la maladie et la réponse du patient aux traitements (30).

Le Rapport du Groupe d’Experts 3 (*Expert Panel Report 3 [EPR-3]*) mis en place par le *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) en partenariat avec le NHLBI, ainsi que le programme international GINA, ont décomposé la sévérité intrinsèque de l’asthme chez l’enfant en quatre niveaux selon des critères similaires : asthme intermittent, asthme persistant léger, asthme persistant modéré et asthme persistant sévère (18,22). Les critères utilisés sont notamment relatifs à la fréquence des symptômes, à leur impact sur le sommeil et sur les activités quotidiennes de l’enfant, et à la fonction respiratoire (Tableau III). Cette classification est utile lors de l’évaluation initiale de l’asthme, chez des patients non-traités, afin de mettre en place la réponse thérapeutique la plus adaptée.

**Tableau III.** Classification de l’asthme selon le niveau de sévérité intrinsèque pour des enfants âgés de 5 à 11 ans d’après le Rapport du Panel d’Experts 3 du NAEPP (18).

	Asthme intermittent	Asthme persistant		
		Léger	Modéré	Sévère
• Fréquence des symptômes	≤2 jours par semaine	>2 jours par semaine	Quotidiennement	Toute la journée
• Réveils suite aux symptômes	≤2 fois par mois	3-4 fois par mois	Plus d’une fois par semaine	Toutes les nuits
• Prise d’un β2- mimétique inhalé à courte durée d’action suite aux symptômes	≤2 jours par semaine	>2 jours par semaine	Quotidiennement	Plusieurs fois par jour
• Impact sur les activités quotidiennes de l’enfant	-	Impact mineur	Impact modéré	Activités extrêmement perturbées
• Spirométrie	VEMS >80 % de la valeur théorique	VEMS >80 % de la valeur théorique	VEMS 60-80 % de la valeur théorique	VEMS <60 % de la valeur théorique
	VEMS/CVF >85 %	VEMS/CVF >80 %	VEMS/CVF 75-80 %	VEMS/CVF <75 %

VEMS : volume expiratoire maximal seconde, CVF : capacité vitale forcée.

De la même manière, l’EPR-3 et le programme international GINA proposent une classification du niveau de contrôle de l’asthme, qui caractérise le degré avec lequel les objectifs thérapeutiques sont atteints, afin de procéder à d’éventuels ajustements dans le traitement de l’enfant (18,22). Le degré de contrôle des symptômes se décompose en trois niveaux (**contrôlé**, **partiellement contrôlé** ou **non contrôlé**) et est évalué par des critères semblables à ceux utilisés pour la sévérité intrinsèque de l’asthme : fréquence des symptômes diurnes et nocturnes, impact des symptômes sur le sommeil et les activités quotidiennes de l’enfant, fréquence d’utilisation de β2-mimétiques de secours, fonction respiratoire et fréquence des exacerbations liées à l’asthme.

Un panel d’expert réunis par l’OMS a proposé une définition uniformisée de l’asthme sévère en s’appuyant notamment sur la réponse du patient aux thérapies, c’est-à-dire la facilité avec laquelle le niveau de contrôle de l’asthme peut être amélioré (30). Cette classification permet de distinguer trois sous-

phénotypes d'asthme sévère : l'asthme **intrinsèquement sévère et non-traité**, l'asthme **sévère difficile à contrôler** pour diverses raisons (peu d'accès aux médicaments, difficulté à utiliser un inhalateur, présence de comorbidité, forte exposition au tabac ou à des allergènes) et l'asthme **sévère résistant aux traitements**, partiellement ou non-contrôlé malgré des doses élevées de corticoïdes inhalés ou de combinaisons de corticoïdes inhalés et de  $\beta_2$ -mimétique inhalé à longue durée d'action, aussi appelé « asthme réfractaire ».

L'ERS a recommandé en 2008 de ne pas utiliser le terme « asthme » chez des enfants siffleurs d'âge préscolaire (<6 ans) à cause du manque de données sur l'inflammation sous-jacente de ces symptômes, et propose de décrire les sifflements suivant leur périodicité. Les **sifflements viraux épisodiques** sont définis comme des épisodes isolés de sifflements, entre lesquels l'enfant ne siffle pas. Ces épisodes sont communément associés à des épisodes infectieux et disparaissent au cours de l'enfance. Les **sifflements à facteurs déclenchants multiples** sont définis par des sifflements continus avec des épisodes d'exacerbations et peuvent être induits par plusieurs facteurs tels que les allergènes, la fumée de tabac ou l'exercice.

## I.2.2. Dermatite atopique

### • *Définition*

La dermatite atopique (ou l'eczéma) est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui alterne épisodes d'accalmie et de rechute, entraînant une perturbation du derme (infiltrat périvasculaire dans le derme de lymphocytes, de monocytes macrophages ou de cellules dendritiques) et de la barrière épidermique (œdèmes intracellulaires épidermiques) (31). La grande majorité des dermatites atopiques ont lieu durant l'enfance ; dans 95 % des cas, elles se déclarent avant l'âge de 5 ans (32). Deux mécanismes semblent être à l'origine des lésions inflammatoires cutanées chez les personnes atteintes de dermatite atopique. Le premier est relatif à une mutation du gène codant pour la filaggrine, une protéine qui contribue au maintien des kératinocytes entre eux, ce qui provoque une déshydratation transépidermique entraînant un assèchement de la peau. En conséquence, la barrière cutanée est altérée et facilite la pénétration d'allergènes ou d'agents infectieux. Le second mécanisme implique un dysfonctionnement du système immunitaire qui oriente la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th2 plutôt qu'en Th1 au niveau de la peau. On parle de déséquilibre dans la balance Th1/Th2, et cela entraîne une synthèse anormalement élevée d'IgE et de cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-4) par le système immunitaire, conduisant à l'inflammation locale (32).

### • *Symptomatologie et diagnostic*

La dermatite atopique se manifeste par des lésions cutanées prurigineuses. Durant la petite enfance, ces lésions sont caractérisées par un érythème, des papules, des vésicules, des excoriations, des suintements et la formation de croûtes, et sont souvent localisées sur le visage, le cuir chevelu, les bras et les jambes, mais peuvent aussi être présentes sur d'autres parties du corps. Chez les enfants d'âge scolaire, la dermatite atopique devient plus sèche et lichénifiée, sous forme d'excoriations, de papules et de nodules. Les symptômes sont généralement situés aux plis des coudes et des genoux, ainsi qu'au niveau des poignets et des chevilles. Enfin, à l'âge adulte, la dermatite atopique apparaît communément sur le visage et le cou, mais aussi sur les mains (32).

Le diagnostic de la dermatite atopique repose sur un panel de critères établis en 1980 par Hanifin et Rajka (33). Le diagnostic est posé en la présence d'au moins trois des quatre critères majeurs (prurit, atteinte



du visage et des faces d'extension des membres, périodicité chronique avec des rechutes, antécédents personnels ou familiaux d'atopie) et d'au moins trois critères mineurs parmi 23, présentés dans le Tableau IV. Le *Working Party* britannique a proposé une version revue et simplifiée de ces critères (34). Elle comprend un critère obligatoire (dermatose prurigineuse, ou l'enfant se gratte ou se frotte d'après ses parents) et au moins trois critères mineurs parmi cinq, également présentés dans le Tableau IV. Plusieurs de ces critères reposent sur des informations provenant de l'interrogatoire des parents, ce qui explique que la version du *Working Party* britannique soit très utilisée dans les travaux épidémiologiques.

**Tableau IV.** Critères de diagnostic de la dermatite atopique.

d'après Hanifin et Rajka (33)	d'après le <i>Working Party</i> britannique (34)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Au moins trois des quatre critères majeurs parmi :</b></li> <li>- prurit</li> <li>- atteinte du visage et des faces d'extension des membres</li> <li>- périodicité chronique avec des rechutes</li> <li>- antécédents personnels ou familiaux d'atopie</li>   <li>● <b>ET au moins trois des 23 critères mineurs parmi :</b></li> <li>- Xérose / Ichtyose, hyperlinéarité palmaire, kératose pilaire / Hypersensibilité immédiate aux test cutanés / Augmentation des IgE sériques / Âge de début précoce / Tendance aux infections cutanées ou aux anomalies de l'immunité cellulaire / Dermite palmaire ou plantaire / Eczéma mamelonnaire / Chéilite / Conjonctivite récurrente / Pli de Dennie-Morgan / Kératocône / Cataracte sous capsulaire antérieure / Pigmentation sous orbitaire / Pâleur faciale ou érythème facial / Pityriasis alba / Plis antérieurs du cou / Prurit accentué par la transpiration / Intolérance à la laine et aux solvants / Accentuation périfolliculaire / Intolérance alimentaire / Influence de facteurs émotionnels et environnementaux / dermatoglyphisme blanc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Critère obligatoire :</b></li> <li>- dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte</li>   <li>● <b>ET au moins trois des cinq critères mineurs parmi :</b></li> <li>- Antécédents personnels de dermatite des plis de et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans</li> <li>- Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foies (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)</li> <li>- Antécédents de peau sèche durant les 12 derniers mois</li> <li>- Eczéma des grands plis visible ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans</li> <li>- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans uniquement)</li> </ul>

### ● *Sévérité et phénotypes cliniques*

Développé en 1993 par l'*European Task Force on Atopic Dermatitis*, le SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) est un score de sévérité répandu en Europe et calculé à partir d'éléments relatifs à l'étendue (A), à l'intensité (B) et à la gêne engendrée (C) par les lésions cutanées, selon la formule  $A/5 + 7B/2 + C$  (35). L'étendue (A) correspond au pourcentage de la surface corporelle recouverte de lésions cutanées, estimé par une règle de neuf de Wallace à partir d'un schéma représentant les zones corporelles affectées (Figure 5). L'intensité (B) est évaluée en cotant de 0 à 3 (0 : absent, 1 : bénin, 2 : modéré, 3 : sévère) six caractéristiques des lésions cutanées : érythème, œdème/papule, lésions suintantes ou croûteuses, excoriations, lichénification et sécheresse cutanée. La gêne engendrée (C) est estimée par deux paramètres cotés de 0 à 10 : le prurit et la perte de sommeil. La valeur du SCORAD a pour minimum 0 et pour maximum 103. La dermatite atopique est dite modérée si le score est compris entre 25 et 50 et sévère si le score est supérieur à 50.

Une variante du SCORAD, appelée « SCORAD objectif », est basée uniquement sur l'étendue et l'intensité des lésions, sans prendre en compte la gêne ressentie par le patient afin d'exclure toute subjectivité dans le calcul. Ainsi, la valeur du « SCORAD objectif » a pour maximum 83 ; la dermatite atopique est considérée modérée si le score est compris entre 15 et 40 et sévère si le score est supérieur à 40 (36).

les chiffres entre parenthèse concernent les enfants de moins de deux ans

A: EXTENSION Indiquer la surface atteinte

B: INTENSITE

CRITERES	INTENSITE
Erythème	
Oedème	
Suintement/croûtes	
Excoriations	
Lichénification	
Xérose *	

MODE DE CALCUL  
Critères d'intensité (moyenne des zones représentatives)  
0= absent  
1= faible  
2= modéré  
3= sévère

\* la xérose est évaluée hors des lésions inflammatoires

C: SYMPTOMES SUBJECTIFS: PRURIT+INSOMNIE

SCORAD A/5+7B/2+C

Echelle visuelle analogique (appréciation des 3 dernières nuits)

PRURIT (0 à 10)  0 10

INSOMNIE (0 à 10)  0 10

Figure 5. Fiche du SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) (35).

L'indice de sévérité EASI (*Eczema Area and Severity Index*) est quant à lui plutôt utilisé aux Etats-Unis (37). L'indice EASI se décompose en quatre sous-indices correspondant chacun à une région du corps : tête/cou, membres supérieurs, membres inférieurs et tronc. Chaque région corporelle est associée à un coefficient représentant son étendue dans la surface totale du corps (chez des enfants de 7 ans ou moins, tête/cou : 0,2, membres supérieurs : 0,2, membres inférieurs : 0,3 et tronc : 0,3). Pour chacune des régions, l'étendue des lésions cutanées est cotée de 0 à 6, et les intensités de quatre caractéristiques des lésions (érythème [E], œdème/papules [I], excoriations [Ex], lichénification [L]) sont cotées de 0 à 3. Ainsi, chaque sous-indice se calcule par la formule suivante :

$$\text{coefficient associé à la région corporelle} * \text{étendue des lésions} * (E+I+Ex+L)$$

L'indice EASI, compris entre 0 et 72, est obtenu en sommant les quatre sous-indices.

### 1.2.3. Rhinite allergique

#### • Définition

La rhinite allergique est une inflammation des muqueuses nasales provoquée par mécanisme allergique IgE-dépendant au contact de pneumallergènes tels que les pollens, les acariens, les blattes, les squames et les poils d'animaux, les moisissures ou les allergènes professionnels (38). En présence d'un allergène, la muqueuse nasale du patient, infiltrée par les cellules inflammatoires, gonfle et devient humide et pâle. Environ 40 % des cas de rhinite allergique se développent avant l'âge de six ans (39).

- **Symptomatologie et diagnostic**

La rhinite allergique se manifeste par des symptômes nasaux : rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, ou encore démangeaisons nasales. Lorsque la rhinite est causée par les pollens (on parle de rhinite allergique saisonnière), elle se distingue par une rhinorrhée particulièrement abondante (39). Le diagnostic de la rhinite allergique repose sur l'évaluation clinique des symptômes de la rhinite allergique et sur la mise en évidence d'une hypersensibilité IgE dépendante par des explorations biologiques (tests cutanés, dosage d'IgE spécifiques dans le sérum). La présence de symptômes de conjonctivite (larmolement et démangeaisons oculaires), souvent associée à la rhinite allergique, permet d'orienter le diagnostic (40).

- **Sévérité et phénotypes cliniques**

Traditionnellement, les rhinites allergiques sont classées suivant la nature de l'allergène impliqué : la rhinite allergique saisonnière (déclenchée par les pollens) dont les symptômes apparaissent et disparaissent suivant la saison des pollens est ainsi distinguée de la rhinite allergique perannuelle (médiée par des allergènes de moisissures, d'acariens ou d'animaux) dont les symptômes persistent toute l'année (41). On estime que 20 % des rhinites allergiques sont saisonnières, 40 % sont perannuelles et 40 % sont mixtes (39).

Le groupe de travail ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), qui élabore en collaboration avec l'OMS une stratégie de prise en charge de la rhinite allergique dans le but de prévenir l'asthme bronchique, propose quant à lui deux classifications cliniques basées respectivement sur la fréquence (rhinite allergique **intermittente** ou **persistante**) et la sévérité des symptômes (rhinite allergique **légère** ou **modérée/sévère**) (40). Les symptômes sont définis comme étant intermittents s'ils se produisent moins de 4 jours par semaine ou pas plus de 4 semaines par an, et comme persistants s'ils se produisent plus de 4 jours par semaine et pendant plus de 4 semaines par an. La forme légère de la rhinite allergique se caractérise par un sommeil normal, des activités sportives et loisirs normaux, des activités scolaires ou professionnelles normales et des symptômes peu intenses, tandis que la forme modérée/sévère correspond à un sommeil perturbé, des activités sportives et loisirs altérés, des activités scolaires et professionnelles perturbées et des symptômes gênants.

#### **I.2.4. Autres pathologies allergiques**

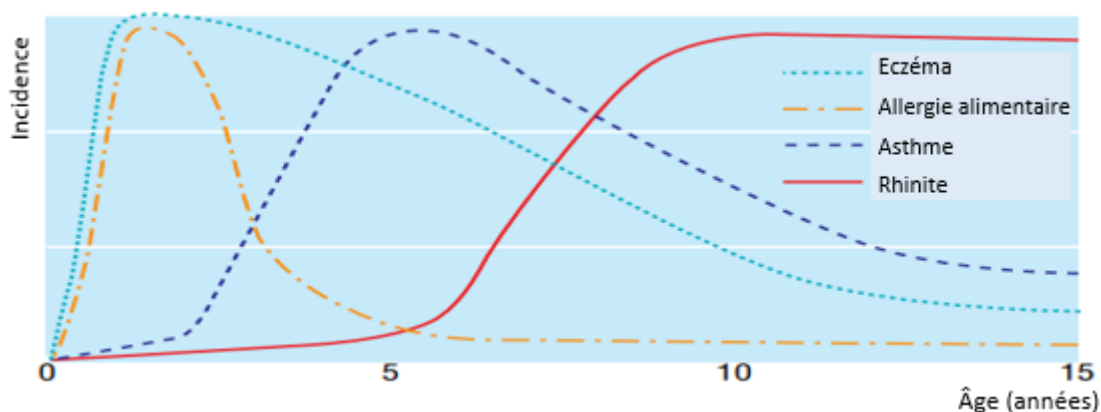
La **conjonctivite allergique** est une inflammation de la conjonctive, une membrane transparente qui recouvre une partie du globe oculaire et l'intérieur des paupières, qui résulte d'une allergie. La conjonctivite se manifeste par des rougeurs, des démangeaisons, des sensations de brûlures, des larmolements, voire une intolérance à la lumière (photophobie) (42). Dans la plupart des cas, la conjonctivite allergique accompagne la rhinite allergique : on parle de rhino-conjonctivite allergique.

L'**allergie alimentaire** est caractérisée par une hypersensibilité allergique suite à l'ingestion de certaines substances alimentaires. L'allergie alimentaire se manifeste par un large éventail de symptômes touchant le système gastro-intestinal (vomissements et diarrhées), la peau (prurit, urticaire et angio-œdème) et le système respiratoire (sifflements et œdème laryngé). Les aliments les plus souvent impliqués dans ces allergies sont les œufs, le lait, l'arachide ou encore les fruits de mers (7).

### I.2.5. Multimorbidité allergique

La présence chez un même individu de plusieurs pathologies allergiques est appelée multimorbidité allergique. Des travaux menés par le projet européen de recherche MeDALL (*Mechanisms of the Development of ALLergy*) ont montré que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique coexistaient plus souvent chez un même enfant que ce qui était attendu si ces maladies étaient totalement indépendantes, suggérant des mécanismes et des facteurs causaux communs (15,43). L'hypersensibilité de type I, c'est-à-dire l'allergie IgE-dépendante, est un mécanisme commun aux pathologies allergiques IgE-médiées, mais elle n'explique qu'en partie leur coexistence. Des mutations génétiques et des phénomènes épigénétiques, notamment impliqués dans l'orientation de la balance lymphocytaire Th1/Th2 vers la surproduction de lymphocytes Th2, sont probablement des facteurs également liés à la multimorbidité allergique (14). Dans ce sens, des travaux récents d'Aguilar *et al.* (44) basés sur un réseau d'interactions protéiques ont montré des voies de signalisation communes à l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite, impliquant le déséquilibre de la balance Th1/Th2.

La marche allergique (ou marche atopique) est un concept utilisé pour décrire une séquence typique de progression de la multimorbidité allergique : la première manifestation durant la petite enfance est la dermatite atopique, suivie par la rhinite allergique et l'asthme durant l'enfance (Figure 6). Plusieurs possibilités ont été envisagées quant aux mécanismes sous-jacents de la marche atopique. L'hypothèse la plus évoquée met en jeu une mutation du gène codant pour la filaggrine, qui entraîne une altération de la barrière cutanée et qui est un facteur majeur prédisposant à la dermatite atopique dans un premier temps. Ces lésions de la peau permettent aux allergènes de facilement pénétrer dans l'organisme. Ces derniers sont capturés par les cellules de Langerhans, les cellules présentatrices d'antigènes de l'épiderme, et migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques pour interagir avec les lymphocytes T naïfs. Cela a pour conséquence de générer une surproduction de lymphocytes Th2 stimulant la production d'IgE spécifiques aux allergènes, qui se répandent dans l'organisme *via* la circulation systémique, et migrent notamment jusqu'aux muqueuses nasales et pulmonaires (45,46). Néanmoins, le concept de la marche allergique est actuellement contesté par des travaux épidémiologiques menés dans des cohortes des naissances, où la progression des maladies allergiques conformément à la marche atopique ne semble concerner qu'une minorité d'enfants (47).

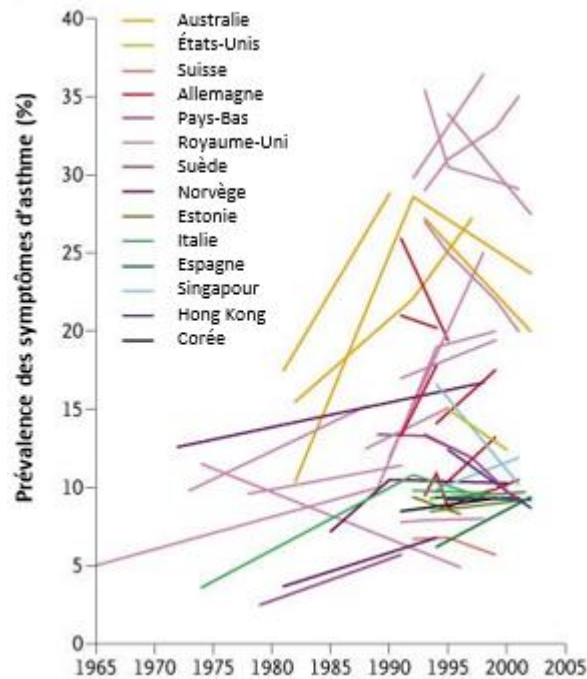


**Figure 6.** Incidence des différentes pathologies allergiques au cours de l'enfance (d'après Barnetson et Rogers, 2002 (48)).

## I.2.6. Données épidémiologiques descriptives : prévalences

### • Dans le monde

Au niveau mondial, la prévalence des maladies respiratoires/allergiques a connu une augmentation substantielle à partir du début des années 1990 (3,4), comme illustré par la Figure 7 pour les symptômes évocateurs d'asthme.



**Figure 7.** Évolution de la prévalence des symptômes d'asthme entre 1965 et 2006 chez des enfants/jeunes adultes (d'après Eder *et al.*, 2006 (3)).

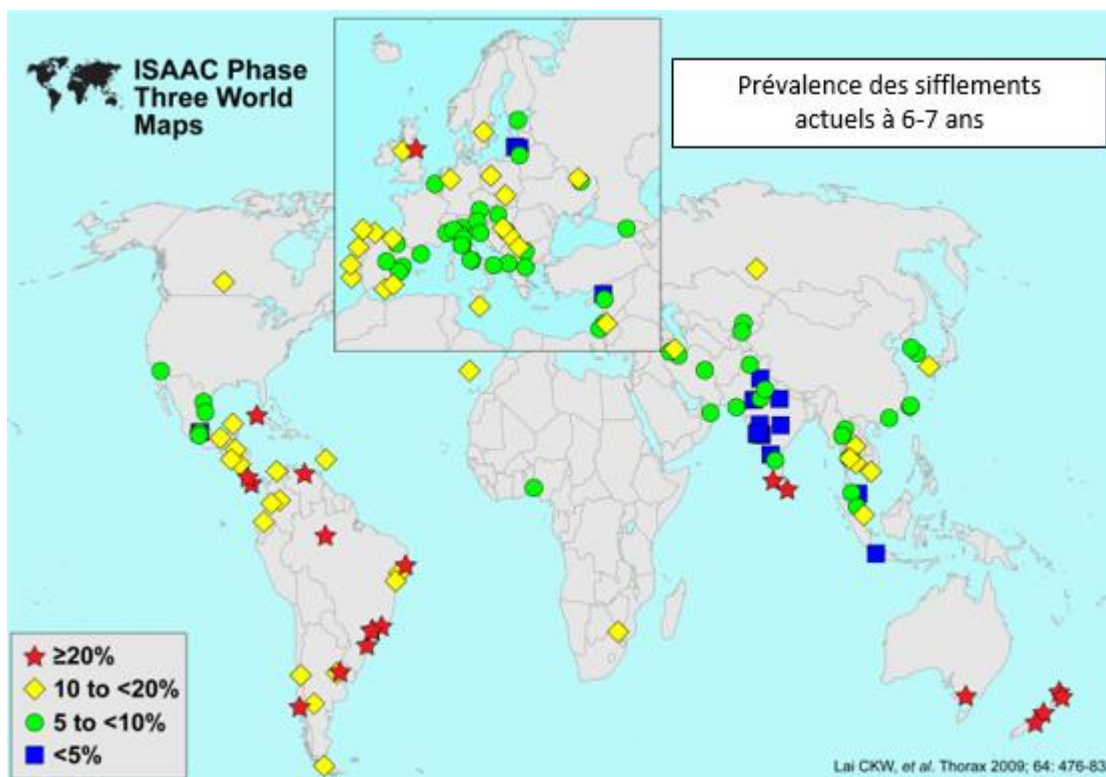
Le programme de recherche ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) a été mis en place en 1991 pour répondre à un manque de données précises à l'échelle mondiale sur la prévalence de manifestations asthmatiques et allergiques chez l'enfant. L'étude multicentrique ISAAC se décompose en plusieurs phases. La première phase de l'étude ISAAC avait pour objectif d'évaluer la prévalence et la sévérité de l'asthme, de la rhino-conjonctivite et de l'eczéma à l'âge de 6-7 ans ainsi qu'à l'âge de 13-14 ans. Au total, plus de 700 000 enfants issus de 155 centres de 56 pays différents ont été inclus dans l'étude, et les informations relatives à l'asthme, à la rhino-conjonctivite et à l'eczéma étaient recueillies par des questionnaires standardisés. La seconde phase du programme ISAAC avait pour objectif d'identifier les déterminants qui pouvaient expliquer les différences de prévalences des pathologies allergiques rapportées dans la phase I à travers le monde. Dans un certain nombre de centres, des examens complémentaires ont été effectués (tests cutanés, dosage d'IgE spécifiques, tests d'hyperréactivité bronchique) et les facteurs de risques de ces pathologies allergiques (exposition à l'environnement intérieur, mode de vie, génétique) ont été renseignés. Enfin, la phase III de l'étude s'est intéressée à l'évolution des prévalences des pathologies allergiques, cinq à dix ans après la phase I. La méthodologie utilisée durant la première phase a été répétée. L'étude ISAAC a ainsi montré que la tendance était à la stabilisation/diminution pour la prévalence de l'asthme durant l'enfance dans les pays où celle-ci était initialement haute (généralement les pays

développés), et à l'augmentation dans les autres pays. Concernant la dermatite atopique et la rhinite allergique chez l'enfant, la tendance était à la hausse (4).

Les résultats présentés ci-dessous concernent les prévalences des pathologies allergiques à 6-7 ans issues de cette troisième phase de l'étude multicentrique ISAAC. Au total, plus de 190 000 enfants de 6-7 ans issus de 66 centres de 37 pays différents ont été inclus dans cette troisième phase, et les informations relatives à l'asthme, à la rhino-conjonctivite et à l'eczéma ont été recueillies par des questionnaires standardisés.

- **Asthme :** La prévalence des symptômes d'asthme était déterminée par la question suivante : « Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il eu des sifflements à un moment quelconque ? ». Les informations relatives à la sévérité de ces sifflements (fréquence des attaques, sommeil perturbé, difficultés à parler), la présence de toux nocturne et d'un diagnostic d'asthme étaient également rapportées.

La prévalence des symptômes d'asthme s'étendait de 3,5 % en Indonésie à 34,8 % au Costa Rica. La prévalence mondiale de ces symptômes est de 11,6 %, les régions les plus touchées étant l'Océanie (21,8 %), l'Amérique Latine (21,4 %) et l'Amérique du Nord (19,1 %), soit deux fois plus que l'Europe de l'Ouest (9,7 %), où 9,1% des enfants de 6-7 ans ont déjà eu un diagnostic d'asthme et 20.7 % ont de la toux nocturne (49).

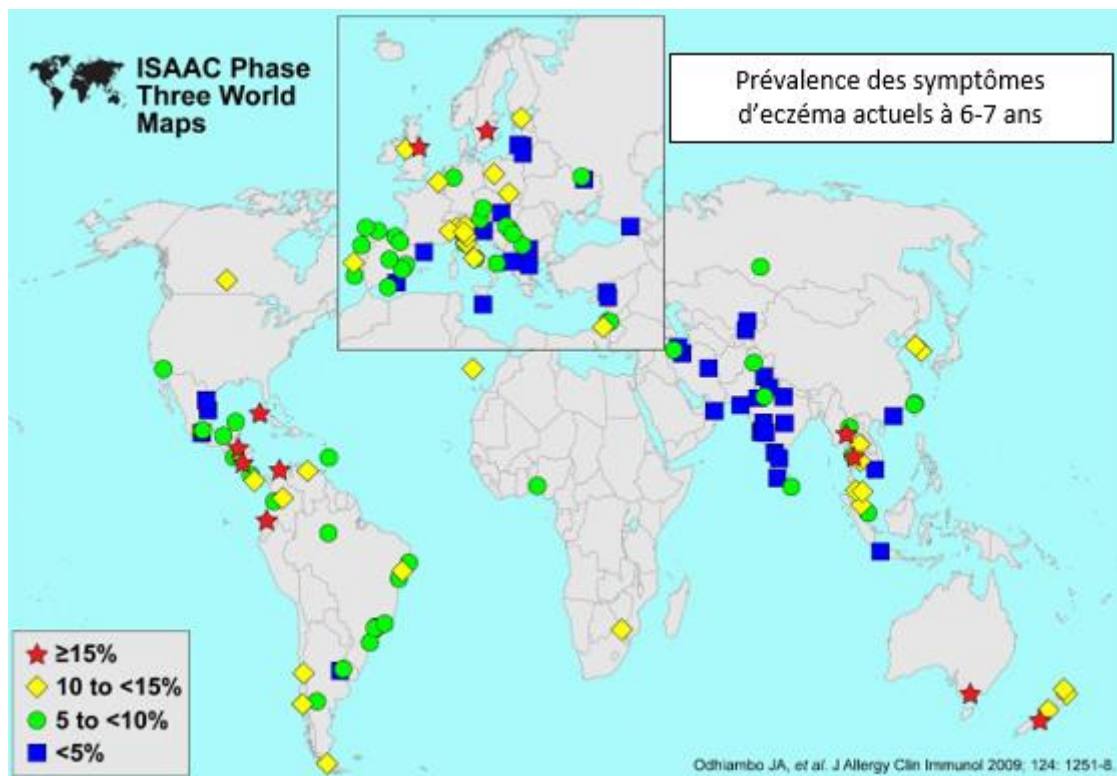


**Figure 8.** Cartes des prévalences des sifflements actuels à 6-7 ans rapportées au cours de la phase III de l'étude ISAAC (d'après les données de l'étude ISAAC (50)).

- **Dermatite atopique :** La prévalence des symptômes d'eczéma était renseignée par deux réponses positives aux questions suivantes : « Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il eu sur la peau une éruption qui démange et qui apparaît et disparaît par intermittence sur une période d'au moins 6 mois ? » et « Cette éruption qui démange a-t-elle, à un moment quelconque, touché l'une de ces zones : les plis

des coudes, derrière les genoux, à l'avant des chevilles, les fesses, autour du coup, autour des yeux ou des oreilles ? ». Comme pour l'asthme, des informations relatives à la sévérité de ces éruptions cutanées (sommeil perturbé) ont été relevées. La question « Votre enfant a-t-il déjà eu de l'eczéma » était également posée.

La prévalence des symptômes d'eczéma s'étalait de 1,5 % en Iran à 20,9 % en Suède, avec pour prévalence globale 8,6 %. L'Océanie était la région du monde la plus touchée par ces symptômes (15,5 %) tandis que la région de l'Inde était la moins touchée (2,4 %). En Europe de l'Ouest, 8,3 % des enfants de 6-7 ans ont des symptômes évocateurs d'eczéma, 0,6 % ont des symptômes sévères et 22,0 % ont déjà fait de l'eczéma selon leurs parents (51).

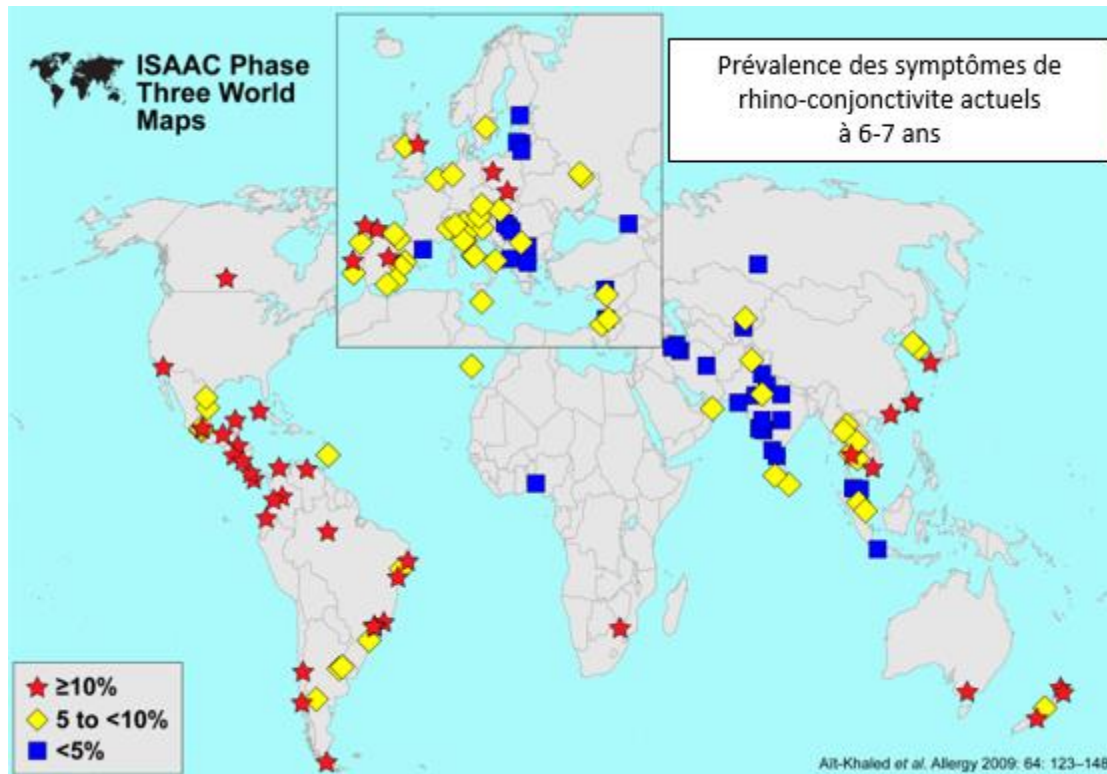


**Figure 9.** Cartes des prévalences des symptômes d'eczéma actuels à 6-7 ans rapportées au cours de la phase III de l'étude ISAAC (d'après les données de l'étude ISAAC (50)).

- **Rhinite allergique :** La prévalence des symptômes de rhinite était déterminée par la question suivante : « Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il eu des éternuements, le nez qui coule ou le nez bouché alors qu'il n'avait pas d'infection respiratoire ? ». Si la réponse à cette question était positive, la question « Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez étaient-ils accompagnés de larmoiements et de démangeaisons des yeux ? » était renseignée pour isoler les rhino-conjonctivites, qui indiquent probablement les rhinites d'origine allergique. En complément, les informations relatives à la sévérité (activités quotidiennes perturbées) et au(x) mois durant le(s)quel(s) se déroulent ces symptômes de rhinite étaient rapportées, et la question « Votre enfant a-t-il déjà eu un rhume des foins ? » était également posée.

Les prévalences des symptômes de rhinite étaient comprises entre 8,2 % (Iran) et 36,4 % (Taïwan), et celles de rhino-conjonctivite entre 1,8 % (Iran) et 19,4 % (Taïwan). La prévalence moyenne des

symptômes de rhino-conjonctivite était de 8,3 % dans le monde, et les régions les plus touchées sont l'Amérique Latine (12,1 %), l'Océanie (11,7 %) et l'Asie Pacifique (10,6 %). En Europe de l'Ouest, la prévalence des symptômes de rhino-conjonctivite était de 7,3 %, et 7,5 % des enfants avaient déjà eu un rhume des foies à 6-7 ans (52).



**Figure 10.** Cartes des prévalences des symptômes de rhino-conjonctivite actuels à 6-7 ans rapportées au cours de la phase III de l'étude ISAAC (d'après les données de l'étude ISAAC (50)).

● **En France**

Des données pour la France métropolitaine étaient disponibles dans la phase I de l'étude ISAAC, en 1995. Pour les enfants âgés de 6-7 ans, un centre français situé à Pessac avait participé (contre cinq centres pour les données à l'âge de 13-14 ans : Bordeaux, Marseille, Montpellier, Ouest de la Marne et Strasbourg). La prévalence des symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois était de 8,1%, celle de la toux nocturne de 16,4 % et 9,3 % des enfants avait déjà eu de l'asthme (53). Concernant la dermatite atopique, 8,8% des enfants avait des symptômes évocateurs d'eczéma à 6-7 ans et 22,1 % avait déjà eu de l'eczéma selon leurs parents (54). Enfin, la prévalence des symptômes de rhino-conjonctivite s'élevait à 5,9 %, et 9,1 % des enfants avaient déjà eu un rhume des foies à 6-7 ans (55). La phase III de l'étude ISAAC, conduite au début des années 2000 à Bordeaux et à Montpellier, montrait une stabilité des prévalences d'asthme (56).

L'enquête décennale de l'Insee (Institut National des Statistiques et des Etudes Economique) de 2003, effectuée auprès d'un échantillon représentatif de ménages vivant en France métropolitaine en réutilisant les questionnaires standardisés du programme ISAAC, montre que 8,3 % des enfants de 11-14 ans ont eu des sifflements dans les 12 derniers mois, 17,0 % ont de la toux sèche nocturne dans les 12 derniers mois et 12,7 % ont déjà eu un asthme (57). Depuis le début des années 2000, le cycle d'enquêtes de santé en milieu scolaire a été mis en place par la Drees (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des



statistiques). Une enquête est réalisée régulièrement auprès d'un échantillon national d'enfants de grande section de maternelle, d'élèves de cours moyen deuxième année (CM2) et d'adolescents en classe de troisième. Les questions sur l'asthme et les symptômes évocateurs d'asthme sont également issus des questionnaires standardisés du programme ISAAC. Dans la dernière enquête sur la santé des élèves de CM2 en 2015, 11 % des enfants ont eu des symptômes d'asthme dans les 12 derniers mois et 13 % ont déjà eu une crise d'asthme à un moment quelconque. Ces crises étaient plus souvent observées chez les garçons (15 %) que chez les filles (11 %) (58).

En Île-de-France, dans la cohorte de naissances PARIS, les données publiées montraient une prévalence à 4 ans de 6,1 % pour les sifflements, de 19,2 % pour la toux sèche nocturne, de 12,8 % pour les symptômes de dermatite atopique et de 17,7 % pour les symptômes de rhinite (59). Entre 0 et 4 ans, 12,8 % des enfants avaient reçu un diagnostic d'asthme par un médecin (60).

Par ailleurs, en France d'outre-mer, la prévalence des maladies respiratoires/allergiques est plus élevée qu'en métropole. L'enquête ESCAL, conduite entre 2003 et 2004 en Martinique en utilisant la méthodologie de l'étude ISAAC, montrait que 22,8 % des enfants âgés de 5-9 ans avaient déjà eu de l'asthme (61). En Guadeloupe, la prévalence de la rhino-conjonctivite dans les 12 derniers mois chez des enfants de CM1/CM2 était de 18 % en 2008-2009 (62).

### **I.2.7. Données épidémiologiques étiologiques : principaux facteurs de risque**

À côté de facteurs intrinsèques (génétique...), de nombreuses expositions environnementales (pollution intérieure et extérieure aux locaux...) et divers comportements (tabagisme, activité physique, régime alimentaire...) ont été étudiés en lien avec les maladies allergiques, à différentes fenêtres d'exposition, conformément au concept d'exposome qui cumule l'ensemble des expositions d'un individu depuis sa conception et tout au long de sa vie (63). Ainsi, l'influence de plusieurs facteurs se dégage.

#### **• Sexe de l'enfant**

Durant l'enfance, il est admis que les garçons ont plus souvent de l'asthme que les filles (64), ce qui peut être dû aux différences morphologiques entre les filles et les garçons à cet âge, ces derniers ayant des voies aériennes plus étroites (65). Néanmoins, cette tendance s'inverse à partir de l'adolescence. De même, il semblerait que la rhinite allergique soit plus fréquente chez les jeunes garçons que chez les jeunes filles, mais que cela ne soit plus le cas à l'âge adulte (66). Concernant la dermatite atopique, les résultats issus d'études épidémiologiques sont contrastés, certains travaux trouvant des prévalences plus grandes chez les filles, d'autres chez les garçons (64). De manière générale, il semble que la sensibilisation allergénique IgE-dépendante soit plus fréquente chez les garçons que chez les filles (64,67).

#### **• Facteurs familiaux/prénatals**

Les antécédents familiaux de pathologies allergiques sont connus pour augmenter le risque de développer un asthme, une dermatite atopique ou une rhinite allergique chez l'enfant, du fait de la composante génétique de ces maladies (68). Ainsi, une méta-analyse montrait, par exemple, que les enfants avec des antécédents maternels d'asthme avaient trois fois plus de risque d'avoir de l'asthme que ceux qui n'avaient pas ces antécédents (69).

Le tabagisme de la mère durant la grossesse a été associé à l'asthme dans plusieurs études épidémiologiques (70-72). En effet, les substances toxiques contenues dans la fumée de tabac peuvent

perturber l'organogénèse pulmonaire, entraîner des changements dans la structure des voies aériennes et favoriser l'inflammation des bronches. Il a d'ailleurs été montré que les enfants exposés au tabac durant la grossesse avaient une fonction respiratoire réduite à la naissance (73) et un risque plus élevé d'avoir des infections des voies respiratoires basses (74). La prise d'antibiotiques par la mère durant la grossesse a été associée à une augmentation du risque d'avoir des maladies allergiques durant l'enfance, potentiellement du fait de son impact sur le microbiote intestinal du nouveau-né (75,76).

#### • *Facteurs périnataux*

Le mode d'accouchement semble lié aux maladies allergiques durant l'enfance. En effet, il a été montré que les enfants nés par césarienne avaient un risque plus grand d'avoir de l'asthme ou des symptômes évocateurs de rhinite allergique (77,78). Ce lien pourrait s'expliquer par la première colonisation bactérienne de la flore intestinale du nouveau-né : celle-ci va être colonisée par des bactéries de la flore vaginale ou intestinale de la mère pour les enfants nés par voie basse, et par des bactéries de l'épiderme de la mère chez ceux nés par césarienne, ce qui est plus « défavorable » et propice au développement d'allergies. Une méta-analyse de 2014 a également montré qu'un faible poids à la naissance (<2,5 kg) était associé à un risque plus élevé d'avoir de l'asthme durant l'enfance (79). Enfin, les enfants nés en automne-hiver semblent être les plus susceptibles d'avoir des pathologies allergiques (80–82).

#### • *Facteurs postnataux*

L'effet protecteur de l'allaitement sur l'asthme durant l'enfance est à ce jour assez clairement établi, tandis que son effet protecteur sur la dermatite atopique et la rhinite allergique est moins clair (83). L'un des mécanismes sous-jacent serait que l'allaitement augmente les défenses immunitaires de l'enfant et le protège ainsi des infections précoces des voies respiratoires basses. Ces dernières sont en effet associées à un risque plus élevé d'asthme durant l'enfance (84).

Il a été montré dans de nombreuses études que les enfants en surpoids ou atteints d'obésité avaient un risque accru d'être asthmatiques (85), ce qui pourrait être la conséquence d'un rétrécissement du calibre des voies aériennes. Concernant l'exposition au stress, celle-ci semble être liée à une augmentation du risque d'être atteint d'une maladie allergique (86,87). Durant l'enfance, la situation de stress découle souvent du contexte familial : divorce des parents, violences domestiques, difficultés professionnelles et financières, problèmes graves de santé ou décès d'un proche.

Concernant la pollution biologique, des méta-analyses ont montré que les présences de moisissures et d'humidité au domicile étaient associées à l'asthme, aux sifflements et aux symptômes de rhinite allergique (88–90). L'effet des endotoxines bactériennes sur le développement de l'asthme n'est pas encore bien cerné, mais il semblerait qu'une exposition à ces endotoxines ait un effet protecteur sur le développement de l'asthme durant l'enfance (91). Une récente méta-analyse a montré que l'exposition aux endotoxines augmentait le risque de sifflements durant la petite enfance mais protégeait de l'asthme plus tard dans l'enfance (92).

Concernant la pollution chimique, l'exposition à la fumée de tabac environnementale est un facteur qui majore le risque d'asthme durant l'enfance (93,94). L'exposition à la fumée de tabac environnementale a également été associée à un risque accru de rhinite allergique (95) et de dermatite atopique (96).

Parmi les autres sources de pollution chimique intérieure qui ont été associées à l'asthme et aux allergies dans la littérature, on peut citer l'utilisation domestique du gaz pour le chauffage ou la cuisine (97,98), le formaldéhyde, relargué notamment par le mobilier neuf en panneaux de particules ou la peinture (99), ou encore les produits ménagers (100). La pollution atmosphérique est également associée aux pathologies allergiques, notamment l'asthme (101), en particulier lorsqu'elle est liée au trafic routier. L'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile faisant l'objet de ce travail de thèse, son effet sur les pathologies respiratoires/allergiques sera évoqué en détail plus loin dans le manuscrit.

## II. Identification de profils respiratoires/allergiques durant l'enfance dans des études épidémiologiques

Les maladies allergiques sont des pathologies multifactorielles dont l'expression, influencée par l'interaction avec des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux, est hétérogène. De plus, ces maladies ont tendance à coexister chez un même individu, suggérant également des interactions entre elles et des mécanismes communs. L'histoire naturelle des maladies allergiques, notamment de l'asthme, est complexe ; elles apparaissent parfois tôt durant l'enfance, persistent ou non jusqu'à l'âge adulte et leur degré de sévérité est variable. Ainsi, il est admis qu'au sein d'une même maladie allergique, il existe plusieurs profils (parfois désignés sous le terme de « phénotypes »), c'est-à-dire des groupes au sein desquels les sujets sont semblables au regard des caractéristiques de leurs symptômes (origine, sévérité, évolution).

### II.1. Des classifications traditionnelles aux approches statistiques non-supervisées

Il a été procédé à la distinction de différents phénotypes au sein des pathologies respiratoires/allergiques afin d'adapter les traitements et les décisions cliniques, de fournir un pronostic fiable, de faciliter l'identification des facteurs de risques et d'établir des stratégies de prévention efficaces.

Traditionnellement, ces phénotypes sont définis *a priori* en se basant sur des critères jugés pertinents par des groupes d'experts cliniciens (102). Ainsi, différents phénotypes de dermatite atopique peuvent être décrits suivant la sévérité de celle-ci, en se basant sur les scores de sévérité existants (SCORAD (35) ou EASI (37)). La rhinite allergique peut être caractérisée, comme proposé par le groupe de travail ARIA (40), selon sa périodicité (intermittente/persistante) ou sa sévérité (légère/modérée/sévère), ainsi que selon la nature de l'allergène impliqué (rhinite saisonnière/rhinite perannuelle). Enfin, différents phénotypes d'asthme peuvent être isolés suivant l'origine et la périodicité des sifflements (viraux épisodiques/à facteurs déclenchants multiples, comme décrit par l'ERS (103)), la sévérité de l'asthme (intermittent/moyen/modéré/sévère, comme défini par le programme NAEPP (18)) ou encore suivant le niveau de contrôle de l'asthme (contrôlé/partiellement contrôlé/non-contrôlé, comme proposé par l'EPR-3 et le programme international GINA (22)). De plus, la classification basée sur l'histoire naturelle des sifflements durant l'enfance et établie en 1995 dans la cohorte de naissances de Tucson (Arizona, États-Unis) par Martinez *et al.* (104) a été reprise par plusieurs études épidémiologiques (15,105,106). Cette classification, basée sur la présence/absence de sifflements durant les trois premières années de vie et leur persistance/incidence à 6 ans, distingue trois profils : les siffleurs transitoires (19,9 % des enfants de l'échantillon) qui avaient eu une infection précoce des voies respiratoires basses, des sifflements durant leurs trois premières années de vie mais pas à 6 ans, les siffleurs tardifs (15,0 %) qui avaient sifflé à 6 ans mais jamais durant leurs trois premières années de vie, et les siffleurs persistants (13,7 %) qui avaient sifflé durant leurs trois premières années de vie et à 6 ans. Dans cette étude, les siffleurs persistants et tardifs étaient associés à l'atopie, traduisant probablement un terrain allergique, contrairement aux siffleurs transitoires. La fonction respiratoire des siffleurs transitoires était diminuée dès 1 an, tandis que celle des siffleurs persistants était abaissée à 6 ans.

L'avantage de ces phénotypes traditionnels dans le cadre d'études épidémiologiques est qu'ils peuvent être déterminés de manière relativement simple dans de larges échantillons d'enfants. Cependant, le choix du critère utilisé amène beaucoup de subjectivité dans l'analyse, et ne considérer qu'un seul critère est sans doute trop réducteur pour isoler finement de réelles entités pathologiques. Plus récemment, l'utilisation de

méthodes de classification dites non-supervisées utilisant des approches statistiques s'est répandue et a permis de caractériser des profils de manière plus objective. La principale force de ces approches est d'utiliser simultanément plusieurs paramètres relatifs aux maladies respiratoires et allergiques (différents symptômes, à des niveaux distincts de sévérité, déclenchés par divers facteurs, sur différentes périodes) sans émettre d'hypothèses quant à leur importance pour définir les profils ; ces hypothèses étant « générées » par des méthodes statistiques, d'où le terme d'approche non-supervisée.

## II.2. Les méthodes statistiques de classification non-supervisée

Les méthodes non-supervisées de classification, aussi appelées analyses de clusters, se décomposent en plusieurs familles, qui sont présentées dans les paragraphes ci-dessous : les méthodes hiérarchiques, les méthodes de partitionnement et les méthodes probabilistes de classification.

### II.2.1. Méthodes hiérarchiques de classification

Il existe deux types de méthodes hiérarchiques de classification : ascendante et descendante. La classification ascendante hiérarchique (CAH) consiste à placer chaque individu dans un groupe où il est seul (il y a donc autant de groupes que d'individus dans l'échantillon), puis à agréger de manière itérative les deux groupes dont la distance entre eux est la plus faible (c'est-à-dire les deux groupes dont la similarité est maximale) et ainsi former des groupes de plus en plus larges (107). À l'inverse, la classification descendante hiérarchique place tous les individus dans un seul et unique groupe puis le divise pas-à-pas. La mesure de la distance entre deux groupes (ou similarité) peut être calculée par différents critères, comme la distance euclidienne ou le critère de Ward (108). Graphiquement, le résultat d'une classification hiérarchique est représenté par un dendrogramme (Figure 11). L'axe horizontal représente les individus de l'échantillon et l'axe vertical les indices d'agrégation qui indiquent la distance entre les groupes. Le dendrogramme est tronqué au niveau d'agrégation souhaité pour définir le nombre de classes retenues. Cette représentation graphique est un atout majeur de la classification hiérarchique en comparaison aux autres méthodes statistiques de classification non-supervisée, car sa lecture permet de déterminer aisément le nombre optimal de classes à retenir.

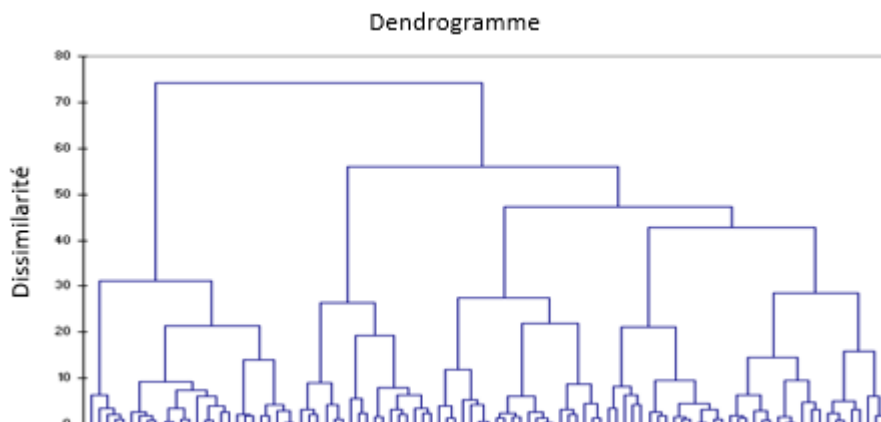


Figure 11. Représentation d'une classification hiérarchique sous forme de dendrogramme.

## II.2.2. Méthodes de partitionnement

Les méthodes de partitionnement sont des algorithmes qui reposent sur des classifications non-hiérarchiques. L'échantillon d'individus est dans un premier temps « partitionné », c'est-à-dire divisé en plusieurs groupes d'individus, suivant plusieurs combinaisons, puis ces différentes combinaisons sont testées selon des critères statistiques afin de déterminer la classification optimale au regard des variables considérées. La méthode de partitionnement la plus courante est la méthode des *k-means* (ou k-moyennes). L'algorithme de cette méthode est le suivant : (1) Les individus sont répartis au hasard dans k groupes, puis les centres de ces k groupes sont calculés, (2) les individus sont réaffectés au groupe dont ils sont le plus proche du centre, suivant la distance euclidienne, (3) les centres de chaque groupe sont recalculés et (4) les individus sont de nouveau affectés au groupe dans lequel ils sont le plus proche du centre nouvellement calculé. Ces itérations sont répétées jusqu'à convergence totale, c'est-à-dire que la classification ne change plus (109). De fait, l'utilisation de cette technique peut s'avérer chronophage, notamment pour de grands échantillons de données.

La méthode des *k-means* est une technique transversale. Il existe une adaptation récente de cette méthode applicable à des données longitudinales, en prenant en compte l'évolution au cours du temps des différents paramètres (110,111). Cette adaptation consiste à répartir les individus dans des groupes afin de minimiser leur distance à la trajectoire moyenne des paramètres considérés. L'un des principaux avantages de cette technique est qu'elle permet de prendre en compte conjointement plusieurs variables (>2) pour établir la classification, sans qu'aucune ne soit privilégiée.

La méthode PAM (*partitioning around medoids*, partition autour des centroïdes en français) est dérivée de la méthode des *k-means* ; les données d'entrées sont k individus appelés centroïdes et les centroïdes changent à chaque itération jusqu'à ce que la configuration minimisant les distances entre les individus d'un groupe et leur centroïde soit minimale (112). En basant la classification sur des centroïdes, cette méthode présente ainsi l'avantage de minimiser l'effet d'éventuels *outliers* dans l'échantillon, c'est-à-dire des observations « aberrantes », qui pourraient, dans le cadre de la méthode des *k-means*, avoir une influence non-négligeable sur le centre « moyen » autour duquel se bâtissent chacun des groupes (113).

## II.2.3. Méthodes probabilistes de classification

Contrairement aux méthodes de partitionnement décrites ci-dessus, les méthodes probabilistes de classification présentent l'avantage de ne pas fixer à l'avance le nombre de classes à obtenir. Or, les méthodes de classification étant utilisées à titre exploratoire, le nombre optimal de groupes pour caractériser la structure d'un échantillon est généralement un paramètre inconnu que l'on cherche justement à identifier (113). De plus, ces modèles probabilistes fournissent, pour chaque sujet, la probabilité d'appartenir à chacune des classes, plutôt que d'affecter un sujet à une seule et unique classe, sans apporter de nuances pour l'affinité plus au moins grande du sujet à ce groupe. L'analyse en classe latente (ACL, ou LCA pour *latent class analysis*), introduite par Lazarsfeld *et al.* (114), est une approche statistique inférentielle utilisée pour identifier des groupes d'individus semblables. L'ACL est basée sur la recherche d'une variable qualitative latente non-observée à k modalités (chaque modalité représentant une classe) à partir d'un jeu de variables indicatrices observées, selon un principe d'indépendance locale (les variables observées sont indépendantes conditionnellement à la variable latente). Les individus d'une même classe partagent des caractéristiques communes concernant les variables indicatrices. Chaque individu a une probabilité de prendre chacune des k valeurs de la variable latente, c'est-à-dire d'appartenir à chacune des k classes. L'analyse en classe latente longitudinale (ACLL, ou LLCA pour *longitudinal latent class analysis*) reprend

le principe de l'ACL afin de grouper des individus qui partagent la même structure longitudinale au regard d'une variable indicatrice répétée au cours du temps, à des points fixes et identiques pour tous les individus qui composent l'échantillon (115).

L'identification de profils longitudinaux, suivant l'évolution d'une variable indicatrice dans le temps, peut également être réalisée grâce à des modèles dits de croissance à mélange de distributions (GMM, pour *growth mixture model*), dont l'analyse de croissance en classes latentes (LCGA, pour *latent class growth analysis*) est un dérivé (116). Un modèle de croissance estime, dans un échantillon, l'unique trajectoire moyenne de « croissance » ou de « développement » de la variable indicatrice en fonction du temps ainsi que les paramètres associés (variance, intercept, pente). Il n'est pas nécessaire que les séries de mesures aient été effectuées aux mêmes dates de points chez tous les individus de l'échantillon (117). La technique GMM permet de prendre en compte le fait que différents groupes de trajectoires individuelles varient autour de différentes trajectoires moyennes, ce qui conduit à l'identification de modèles de croissance séparés pour chaque classe latente. La tolérance de cette variation « intra-classe » par cette méthode a pour conséquence l'identification d'un nombre plus restreint de groupes. À l'inverse, la technique LCGA n'autorise pas cette variance « intra-classe ». En conséquence, elle est recommandée lorsqu'il est suspecté que les individus partagent exactement les mêmes profils au sein d'une même classe, et conduit à l'obtention d'un plus grand nombre de groupes (118). Pour simplifier, la technique GMM va plutôt s'attacher à séparer les individus différents, et la technique LCGA va plutôt grouper ensemble les individus très semblables. De plus, ces modèles permettent de prendre en compte les variations au cours du temps de facteurs associés, ce qui apporte un plus en terme de comparabilité entre deux échantillons où la répartition de ces facteurs ne serait pas équivalente (117).

### **II.3. Profils respiratoires et allergiques durant l'enfance identifiés dans des études épidémiologiques**

Les méthodes non-supervisées de classifications ont permis à des auteurs de décrire des profils respiratoires/allergiques. La construction de ces groupes était basée sur un ou plusieurs symptômes évocateurs de pathologies allergiques, mais aussi, dans certains cas, sur des données relatives à l'atopie, à la fonction respiratoire voire aux expositions environnementales de l'enfant. Ces études sont présentées dans cette partie, suivant la maladie allergique considérée : l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique et la multimorbidité allergique.

#### **II.3.1. Profils de sifflements/d'asthme**

La majorité des études portant sur l'identification de profils respiratoires et allergiques par des méthodes statistiques de classification non-supervisée concernent les sifflements et l'asthme. Certaines études ont proposé une classification des symptômes respiratoires à partir de données transversales, tandis que d'autres ont décrit des trajectoires de sifflements/d'asthme à partir des données longitudinales de cohortes.

##### **• Profils transversaux de sifflements/d'asthme**

Les études proposant des classifications transversales de sifflements/d'asthme peuvent être divisées en deux catégories : trois ont été réalisées sur des échantillons d'enfants représentatifs de la population générale

(59,119,120), et quatre chez des enfants siffleurs ou asthmatiques (121–124). Ces travaux sont présentés dans le Tableau V.

Dans la cohorte de naissances PARIS, des profils de symptômes respiratoires ont été décrits dès la petite enfance. Clarisse *et al.* (119) ont réalisé une méthode de partitionnement de type PAM basée sur la présence de sifflements, d'essoufflement, de dyspnée perturbant le sommeil et de toux sèche nocturne à 1 an. Trois groupes ont été identifiés : le premier sans symptômes, le deuxième caractérisé par la toux sèche nocturne et le troisième par la dyspnée perturbant le sommeil. Cette classification a été confirmée dans la cohorte PARIS à 3 ans, où la même analyse de clusters a été effectuée (125). Les enfants atteints de toux sèche nocturne sans dyspnée avaient les plus fortes associations avec les antécédents parentaux d'allergie, la rhino-conjonctivite et des facteurs de risque relatifs à l'allergie tels que la présence de moisissure au domicile. Les enfants avec de la dyspnée perturbant leur sommeil étaient quant à eux associés aux infections précoces des voies respiratoires basses et avaient, dans un cas sur deux, des sifflements, des crises d'essoufflement et/ou de la toux sèche nocturne. Ce groupe à la morbidité respiratoire sévère semblait constituer un terrain propice au développement de l'asthme.

Plus tard dans l'enfance, à 8-12 ans, Weinmayr *et al.* (120) ont identifié d'autres profils de symptômes respiratoires à partir des données de la phase II de l'étude ISAAC en Espagne. Une analyse en classes latentes, basée sur des variables relatives aux sifflements, à la toux, aux essoufflements et à la sensation d'oppression thoracique, a permis d'identifier sept profils. En plus d'un groupe asymptomatique, trois des profils étaient principalement caractérisés par la toux (toux durant un rhume, toux avec expectorations et essoufflements nocturnes) tandis que trois autres étaient relatifs aux sifflements (sifflements uniquement durant un rhume, sifflements sans toux et en dehors d'un rhume et sifflements et toux en dehors d'un rhume). L'étude de l'association de ces profils avec des paramètres cliniques, biologiques et fonctionnels a montré que les groupes de siffleurs étaient les plus associés à l'asthme allergique. En effet, les plus fortes associations avec le diagnostic d'asthme, l'hyperréactivité bronchique, l'atopie et les antécédents parentaux d'allergie étaient trouvées chez les siffleurs en dehors d'un rhume ; les sifflements de ces enfants étaient d'autant plus sévères qu'ils étaient accompagnés de toux. Les auteurs n'excluaient pas que d'autres formes d'asthme, non-atopiques et plus modérées, puissent exister chez les enfants non-siffleurs mais présentant des essoufflements perturbant leur sommeil.

Dans le cadre du *Trousseau Asthma Program* mis en place par le Centre de l'Asthme et des Allergies de l'Hôpital Trousseau à Paris, Just *et al.* (121,122) ont caractérisé des sous-phénotypes d'asthme chez des enfants de moins de 36 mois souffrant de sifflements récurrents. Les auteurs ont réalisé une classification descendante hiérarchique en utilisant un large éventail de données notamment relatives aux caractéristiques des sifflements (sévérité, contrôle, facteurs déclenchants), à l'atopie, à la présence de comorbidités allergiques, aux marqueurs de l'inflammation et aux résultats d'une radiographie des poumons. Trois groupes ont ainsi été identifiés : les sifflements légers et épisodiques d'origine virale, les sifflements atopiques à facteurs déclenchants multiples et les sifflements non-atopiques et non-contrôlés. Ce dernier groupe affine la classification traditionnelle proposée par l'ERS (103) qui repose sur la dichotomie « sifflements viraux épisodiques » *versus* « sifflements à facteurs déclenchants multiples ». En effet, si les enfants atteints de sifflements atopiques à facteurs déclenchants multiples étaient associés à l'allergie, le groupe des siffleurs non-atopiques et non-contrôlés suggérait une forme non-allergique et résistante d'asthme, potentiellement induite par une inflammation des bronches liée à des infections respiratoires persistantes (asthme intrinsèque ou viro-induit).



**Tableau V.** Etudes portant sur l'identification de profils transversaux de sifflements/d'asthme par des méthodes non-supervisées de classification.

Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Clarisse <i>et al.</i> (119), 2008 France Cohorte de naissances PARIS	Population générale 1 an n=2698	Méthode de partitionnement de type PAM Symptômes d'obstruction bronchique (sifflements, essoufflement, toux sèche nocturne, dyspnée)	Comorbidités allergiques, antécédents parentaux d'asthme, infections des voies respiratoires basses et des oreilles, sexe, mesures anthropométriques, saison de naissance, parité
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatiques (67,8 %) - toux sèche nocturne sans dyspnée (8,7 %) - dyspnée (23,5 %)			
Rancière <i>et al.</i> (125), 2012 France Cohorte de naissances PARIS	Population générale 3 ans n=2142	Méthode de partitionnement de type PAM Symptômes d'obstruction bronchique (sifflements, essoufflement, toux sèche nocturne, dyspnée)	Comorbidités allergiques, antécédents parentaux d'allergie, infections des voies respiratoires basses, garde en crèche, parité, tabagisme de la mère durant la grossesse, expositions chimiques et biologiques au domicile
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatiques (72,7 %) - toux sèche nocturne sans dyspnée (11,3 %) - dyspnée (16,0 %)			
Weinmayr <i>et al.</i> (120), 2012 Espagne ISAAC Phase II	Population générale 8-12 ans n=3890	Analyse en classes latentes Symptômes d'obstruction bronchique (sifflements, essoufflement, sensation d'oppression thoracique) et caractéristiques (fréquence, durant la nuit, durant un rhume, durant un effort physique)	Comorbidités allergiques, sévérité des sifflements, traitements inhalés, antécédents parentaux d'allergie, TCA, IgE totales, IgE spécifiques, fonction respiratoire (VEMS), hyperréactivité bronchique, âge, sexe.
<b>Profils identifiés :</b> - asymptomatiques (59,4 %) - toux durant un rhume (19,1 %) - toux avec expectorations (5,3 %) - essoufflements nocturnes (4,9 %) - sifflements uniquement durant un rhume (4,8 %) - sifflements sans toux et en dehors d'un rhume (2,1 %) - sifflements et toux en dehors d'un rhume (4,5 %)			
Just <i>et al.</i> (121), 2012 France <i>Trousseau Asthma Program</i>	Enfants atteints de sifflements récurrents dans les 6 derniers mois 0-36 mois n=551	Classification hiérarchique descendante Caractéristiques des sifflements (origine, sévérité et contrôle), comorbidités allergiques, IgE totales et spécifiques, marqueurs de l'inflammation (neutrophilie, IgG, IgA et IgM), radiographie des poumons, antécédents parentaux d'asthme, sexe, IMC	Allaitement, garde en crèche, nombre de personnes vivant au domicile, expositions chimiques et biologiques au domicile
<b>Profils identifiés :</b> - sifflements légers et épisodiques d'origine virale (59,3 %) - sifflements non-atopiques et non-contrôlés (28,5 %) - sifflements atopiques à facteurs déclenchants multiples (12,2 %)			
Just <i>et al.</i> (122), 2013 France <i>Trousseau Asthma Program</i>	Enfants précédemment étudiés (Just <i>et al.</i> , 2012) 5 ans n=150	Classification hiérarchique descendante Caractéristiques des sifflements (origine, sévérité et contrôle), comorbidités allergiques, antécédents parentaux d'asthme, sexe	Profils précédemment identifiés (Just <i>et al.</i> , 2012)
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatique (31,3 %) - sifflements légers et épisodiques d'origine virale (26,7 %) - sifflements atopiques et non-contrôlés » (22,0 %) - sifflements atopiques à facteurs déclenchants multiples (20,0 %)			
Just <i>et al.</i> (123), 2014 France <i>Trousseau Asthma Program</i>	Enfants atteints d'asthme (défini par des sifflements, une sensibilisation à un pneumallergène et une réversibilité de la spirométrie et des sifflements) 6-12 ans n=125	Classification hiérarchique descendante Caractéristiques de l'asthme (durée, sévérité, contrôle), comorbidités allergiques, IgE totales et spécifiques, fonction respiratoire (VEMS, CVF, DEM <sub>25-75</sub> ), FeNO, sexe, âge, expositions chimiques et biologiques au domicile	Aucune autre variable que celles incluses dans l'analyse de clusters
<b>Profils identifiés :</b> sensibilisation aux acariens et asthme léger (45,6 %) - sensibilisation aux pollens et exacerbations sévères (9,6 %) - multiples sensibilisations allergéniques et asthme léger (28,8 %) - allergies multiples et asthme sévère (16,0 %)			

**Tableau V. Suite.**

	Enfants atteints d'asthme (défini par des symptômes évocateurs d'asthme, la prise d'un traitement et une hyperréactivité bronchique)	Partitionnement spectral	Traitements anti-inflammatoires (prednisone, budésonide, nédocromil)
Howrylak <i>et al.</i> (124), 2014 Etats-Unis	5-12 ans	Caractéristiques de l'asthme (âge d'apparition, hospitalisation, admission aux urgences), comorbidités allergiques, TCA, IgE totales, fonction respiratoire (VEMS pré- et post-bronchodilatateur, VEMS/CVF, DEP), hyperréactivité bronchique, formule sanguine (éosinophiles, lymphocytes, neutrophiles), IMC, rapport taille/hanches	
Etude CAMP	n=1041		
<b>Profils identifiés :</b> asthme léger faiblement atopique, obstruction bronchique faible et peu d'exacerbations (28,8 %) - asthme atopique, obstruction bronchique faible et exacerbations modérées (19,4 %) - asthme atopique, obstruction bronchique forte et exacerbations modérées (20,9 %) - asthme modérément atopique, obstruction bronchique forte et exacerbations fréquentes (21,6 %) - asthme fortement atopique, obstruction bronchique forte et exacerbations fréquentes (9,2 %)			

CAMP, *Childhood Asthma Management Program* ; CVF, capacité vitale forcée ; DEM<sub>25-75</sub>, débit expiratoire maximum médian ; DEP, débit expiratoire de pointe ; FeNO, fraction exhalée de monoxyde d'azote ; IMC, indice de masse corporelle ; ISAAC, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* ; PAM, partition autour des centroïdes ; PARIS, *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* ; TCA, tests cutanés allergologiques ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde.

Plus tard dans le suivi, Just *et al.* (122) ont de nouveau effectué une classification descendante hiérarchique basée sur des variables similaires (excepté les marqueurs de l'atopie et de l'inflammation) chez ces mêmes enfants siffleurs à l'âge de 5 ans. Un groupe asymptotique, un sous-phénotype de sifflements légers et épisodiques d'origine virale, et deux sous-phénotypes de sifflements atopiques, un non-contrôlé et un à facteurs déclenchants multiples, ont ainsi été identifiés. Les siffleurs légers et épisodiques à l'âge de 0-36 mois avaient un pronostic plutôt favorable puisque plus des deux tiers restaient des siffleurs légers ou devenaient asymptotiques à 5 ans. En revanche, les enfants issus des sous-phénotypes à 0-36 mois de sifflements atopiques à facteurs déclenchants multiples et de sifflements non-atopiques non-contrôlés avaient un pronostic moins favorable ; la majorité d'entre eux étaient attribués aux sous-phénotypes de sifflements atopiques à 5 ans. Ces résultats montraient que, si la rémission était fréquente pour les sifflements légers d'origine virale tôt dans l'enfance, les sifflements plus sévères ou couplés à l'atopie avaient tendance à persister au-delà de la petite enfance.

Dans une troisième étude, Just *et al.* (123) ont déterminé des sous-phénotypes chez des enfants âgés de 6 à 12 ans souffrant d'asthme (défini par des sifflements, une sensibilisation à un pneumallergène et une réversibilité de la spirométrie et des sifflements). Grâce à une classification descendante hiérarchique basée notamment sur les caractéristiques de l'asthme (durée, sévérité, contrôle), l'atopie, la fonction respiratoire et l'exposition de l'enfant à son domicile à des polluants biologiques et chimiques, quatre sous-phénotypes d'asthme ont été identifiés : un sous-phénotype peu sévère associé à la mono-sensibilisation allergénique aux acariens, un sous-phénotype sévère associé à la sensibilisation aux pollens et deux sous-phénotypes associés à de multiples sensibilisations allergéniques, l'un léger et l'autre sévère. Ainsi, la présence de sensibilisations allergéniques multiples ne correspondait pas nécessairement à une forme sévère de l'asthme.

Dans l'étude américaine CAMP (*Childhood Asthma Management Program*), Howrylak *et al.* (124) ont également décrit des sous-phénotypes chez des enfants d'âge scolaire atteints d'asthme. Contrairement à Just *et al.* (123), la définition de l'asthme n'incluait pas de données sur la sensibilisation allergénique ou sur la réversibilité de la spirométrie. La méthode non-supervisée de classification était différente puisqu'il s'agissait d'une analyse de clusters par partitionnement spectral, et qu'aucune variable relative aux expositions environnementales n'avait été utilisée pour la construction des clusters. Cinq sous-phénotypes ont été identifiés : un sous-phénotype peu sévère, un sous-phénotype atopique avec des exacerbations modérées, un sous-phénotype atopique avec une obstruction bronchique forte et des exacerbations modérées, un sous-phénotype modérément atopique avec une obstruction bronchique forte et des

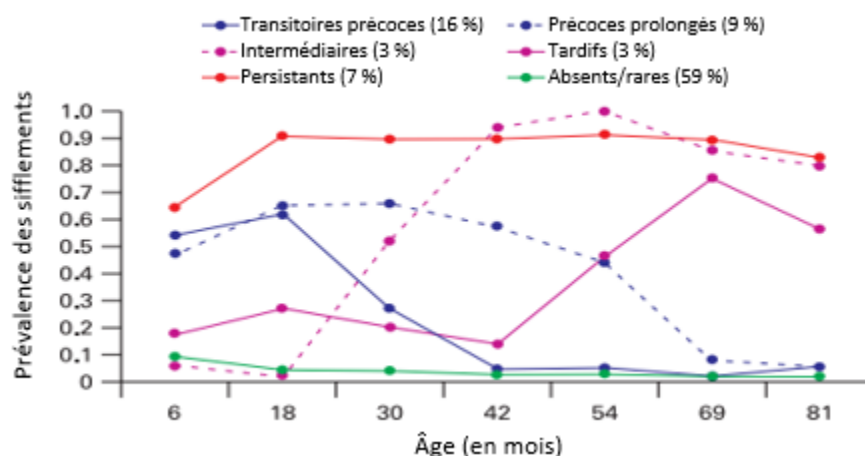
exacerbations fréquentes et un sous-phénotype fortement atopique avec une obstruction bronchique forte et des exacerbations fréquentes. L'effet des traitements contre l'asthme était variable suivant les groupes, ce qui suggérait que des stratégies thérapeutiques différentes devaient être adoptées suivant la forme de l'asthme.

D'un point de vue général, les méthodologies des études sur les profils transversaux de sifflements/d'asthme s'avèrent extrêmement hétérogènes, aussi bien en ce qui concerne les méthodes non-supervisées de classification (analyse en classes latentes, classification hiérarchique, partitionnement spectral) que les variables utilisées pour construire les groupes (présence de symptômes respiratoires couplée ou non avec des données relatives à l'atopie, à la fonction respiratoire voire aux expositions environnementales). De ce fait, il n'est pas évident d'observer une homogénéité dans les profils identifiés par ces études, les résultats illustrant toute la variabilité dans l'étiologie et dans l'expression de l'asthme allergique.

● **Profils de trajectoires de sifflements/d'asthme**

Dix études ont porté sur l'identification de profils de trajectoires de sifflements/d'asthme. Pour la plupart de ces travaux, l'objectif était d'affiner, par des méthodes non-supervisées de classification, la classification établie *a priori* par Martinez *et al.* (104) dans l'étude de Tucson (pas de sifflements / sifflements précoces transitoires / sifflements tardifs / sifflements persistants). Ces études sont résumées dans le Tableau VI.

Dans la cohorte de naissances britannique ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*), Henderson *et al.* (126) ont étudié l'histoire naturelle des sifflements entre 0 et 7 ans en effectuant une analyse longitudinale en classes latentes. En plus de quatre profils déjà caractérisés dans l'étude de Tucson (les non-siffleurs, les siffleurs précoces transitoires, les siffleurs tardifs et les siffleurs persistants), deux profils inédits ont été identifiés : les siffleurs précoces prolongés, dont les symptômes régressent plus tardivement (après 5 ans) que ceux des siffleurs précoces transitoires, et les siffleurs intermédiaires, dont les sifflements apparaissent entre 1,5 et 3,5 ans et persistent par la suite (Figure 12). Tous les profils de siffleurs étaient associés à une diminution de la fonction respiratoire (VEMS et DEM<sub>25-75</sub>) comparés aux non-siffleurs. Les siffleurs intermédiaires, tardifs et persistants étaient ceux qui étaient les plus fortement associés à l'atopie (définie par les résultats des tests cutanés allergologiques) et à l'hyperréactivité bronchique. De plus, la prévalence d'asthme diagnostiqué par un médecin dans ces trois groupes atopiques était très haute (>75 %).



**Figure 12.** Profils de trajectoires de sifflements identifiés entre 0 et 7 ans par une analyse longitudinale en classes latentes dans la cohorte de naissances ALSPAC (source : d'après Henderson *et al.*, 2008 (126)).

**Tableau VI.** Etudes portant sur l'identification de profils de trajectoires de sifflements/d'asthme par des méthodes non-supervisées de classification.

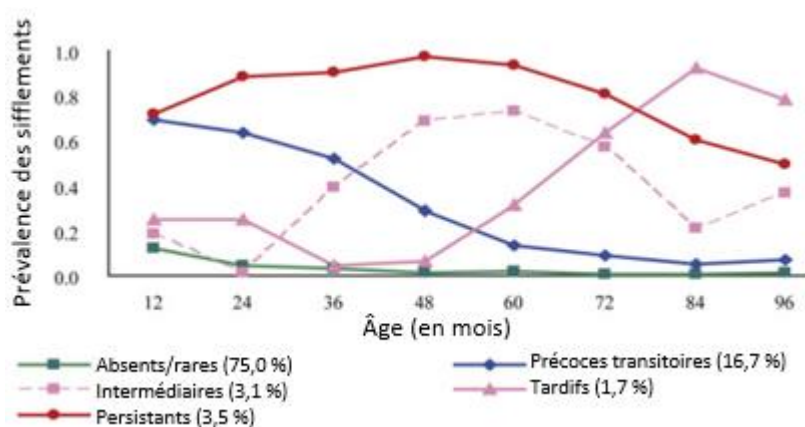
Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Henderson <i>et al.</i> (126), 2008 Royaume-Uni	Population générale Entre 0 et 7 ans n=6265	Analyse longitudinale en classes latentes Sifflements	Diagnostic d'asthme, TCA, fonction respiratoire (VEMS, DEM <sub>25-75</sub> ), hyperréactivité bronchique, antécédents maternels d'asthme et d'allergie
Cohorte de naissances ALSPAC	<b>Profils identifiés :</b> non-siffleurs (59,3 %) - siffleurs précoces transitoires (16,3 %) - siffleurs précoces prolongés (8,9 %) - siffleurs intermédiaires (2,7 %) - siffleurs tardifs (6,0 %) - siffleurs persistants (6,9 %)		
Savenije <i>et al.</i> (127), 2011 Pays-Bas	Population générale Entre 0 et 8 ans n=2810	Analyse longitudinale en classes latentes Sifflements	Diagnostic d'asthme, corticoïdes inhalés, IgE spécifiques, fonction respiratoire (VEMS), hyperréactivité bronchique
Cohorte de naissances PIAMA	<b>Profils identifiés :</b> non-siffleurs (75,0 %) - siffleurs précoces transitoires (16,7 %) - siffleurs intermédiaires (3,1 %) - siffleurs tardifs (1,7 %) - siffleurs persistants (3,5 %)		
Lodge <i>et al.</i> (128), 2014 Australie	Enfants avec antécédents familiaux d'allergie Entre 0 et 7 ans n=620	Analyse longitudinale en classes latentes Sifflements	Eczéma précoce, TCA, antécédents parentaux d'asthme, infections des voies respiratoires basses, parité, allaitement, garde en crèche, surpoids, expositions chimiques et biologiques au domicile
Cohorte de naissances MACS	<b>Profils identifiés :</b> non-siffleurs (42,7 %) - siffleurs précoces transitoires (27,5 %) - siffleurs intermédiaires (20,7 %) - siffleurs tardifs (3,5 %) - siffleurs précoces persistants (5,7 %)		
Depner <i>et al.</i> (129), 2013 Allemagne, Autriche, Finlande, France et Suisse	Population rurale Entre 0 et 6 ans n=953	Analyse longitudinale en classes latentes Sifflements	Diagnostic d'asthme, caractéristiques des sifflements (fréquence, facteurs déclenchants), traitement, déterminants génétiques de l'asthme, IgE spécifiques, FeNO, VEMS pré- et post-bronchodilatateur, professions des parents, tabagisme de la mère durant la grossesse
Cohorte de naissances PASTURE	<b>Profils identifiés :</b> non-siffleurs (70,0 %) - siffleurs précoces transitoires (16,8 %) - siffleurs intermédiaires (5,9 %) - siffleurs tardifs (4,0 %) - siffleurs persistants (3,3 %)		
Belgrave <i>et al.</i> (130), 2013 Royaume-Uni	Population générale Entre 0 et 8 ans n=1184	Analyse longitudinale en classes latentes Sifflements rapportés par les parents, sifflements confirmés d'après les données de registres médicaux	Sévérité de l'asthme, corticoïdes inhalés, eczéma, IgE spécifiques, TCA, fonction respiratoire (VEMS, VEMS/CVF), hyperréactivité bronchique, résistance des voies aériennes
Cohorte de naissances MAAS	<b>Profils identifiés :</b> non-siffleurs (53,0 %) - sifflements précoces transitoires (13,7 %) - sifflements tardifs (17,0 %) - sifflements persistants contrôlés (13,1 %) - sifflements persistants gênants (3,2 %)		
Chen <i>et al.</i> (131), 2012 Etats-Unis	Enfants de mère dominicaines ou afro-américaines Entre 0 et 9 ans n=689	1) Analyse longitudinale en classes latentes 2) Analyse de croissance en classes latentes Sifflements	Antécédents maternels d'asthme, origine ethnique, sexe, tabagisme maternel durant la grossesse
Cohorte de naissances CCEH	<b>Profils identifiés :</b> 1) Par l'analyse longitudinale en classes latentes : non-siffleurs (47,1 %) - siffleurs précoces transitoires (36,2 %) - siffleurs tardifs (8,4 %) - siffleurs persistants (8,3 %) 2) Par l'analyse de croissance en classes latentes : non-siffleurs (47,1 %) - siffleurs précoces transitoires (37,5 %) - siffleurs tardifs (7,8 %) - siffleurs persistants (7,6 %)		
Yang <i>et al.</i> (132), 2018 Japon	Population générale Entre 0 et 9 ans n=1116	Méthode des trajectoires par groupe GBTM Sifflements	Diagnostic d'asthme, corticoïdes inhalés, antécédents parentaux d'asthme, IgE spécifiques, sexe, tabagisme au domicile
Cohorte de naissances	<b>Profils identifiés :</b> non-siffleurs (43,7 %) - siffleurs précoces transitoires (32,2 %) - siffleurs intermédiaires transitoires (8,6 %) - siffleurs tardifs (6,2 %) - siffleurs persistants (9,2 %)		

**Tableau VI. Suite.**

	Population générale	Méthode des trajectoires par groupe GBTM	Sexe, origine ethnique, statut socioéconomique, niveau d'éducation de la mère, parité, âge de la mère à la naissance, durée de gestation, type d'accouchement, poids à la naissance, allaitement, tabagisme, exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile
Sbihi <i>et al.</i> (133), 2017 Canada	Entre 0 et 10 ans n=68195	Asthme d'après les données de registres hospitaliers	
Cohorte de naissances	<b>Profils identifiés :</b> non-asthmatiques (88,8 %) - asthmatiques transitoires (5,6 %) - asthmatiques chroniques précoces (1,5 %) - asthmatiques chroniques tardifs (4,1 %).		

ALSPAC, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* ; CCCEH, *Columbia Center for Children's Environmental Health* ; CVF, capacité vitale forcée ; DEM<sub>25-75</sub>, débit expiratoire maximum médian ; FeNO, fraction exhalée de monoxyde d'azote ; GBTM, *group-based trajectory modeling* ; MAAS, *Manchester Asthma and Allergy Study* ; MACS, *Melbourne Atopy Cohort study* ; PASTURE, *Protection Against Allergy: Study in Rural Environments* ; PIAMA, *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy* ; TCA, tests cutanés allergologiques ; VEM0,5, volume expiratoire maximal par demi-seconde ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde.

Afin de valider ces profils, une analyse longitudinale en classes latentes similaire a été réalisée sur dans la cohorte néerlandaise de naissances PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) (127). Cinq profils comparables à ceux de la cohorte ALSPAC ont été identifiés : les non-siffleurs, les siffleurs précoces transitoires, les siffleurs intermédiaires, les siffleurs tardifs et les siffleurs persistants (Figure 13). Le profil des siffleurs précoces transitoires semblait englober les profils des siffleurs précoces transitoires et des siffleurs précoces prolongés précédemment identifiés dans la cohorte ALSPAC. Les associations des profils obtenus dans la cohorte PIAMA avec l'asthme diagnostiqué par un médecin, l'atopie, la fonction respiratoire et l'hyperréactivité bronchique étaient remarquablement similaires à celles observées dans la cohorte ALSPAC.



**Figure 13.** Profils de trajectoires de sifflements identifiés entre 0 et 8 ans par une analyse longitudinale en classes latentes dans la cohorte de naissances PIAMA (source : d'après Savenije *et al.*, 2011 (127)).

Des profils de trajectoires de sifflements semblables à ceux identifiés dans les cohortes ALSPAC et PIAMA ont été retrouvés dans d'autres études plus récentes ayant également utilisé des analyses en classes latentes. Dans la cohorte de naissances MACS (*Melbourne Atopy Cohort Study*), les symptômes d'enfants avec des antécédents familiaux d'allergies (parent, frère ou sœur) ont été rapportés entre 0 et 7 ans (128). Les siffleurs précoces étaient associés aux infections précoces des voies respiratoires, mais seuls ceux dont les symptômes persistaient étaient associés à la sensibilisation aux pneumallergènes. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces résultats suggéraient une interaction entre la sensibilisation allergénique et les infections respiratoires des voies basses précoces chez les siffleurs précoces persistants, dont les dommages qu'elles

induisent au niveau de la barrière épithéliale des poumons à un stade précoce du développement pouvaient faciliter la sensibilisation aux pneumallergènes. Les siffleurs intermédiaires étaient associés à l'atopie et à la présence d'eczéma dans les 6 premiers mois de vie, ce qui semblait s'inscrire dans le cadre de l'hypothèse de la marche atopique, tandis que le profil des siffleurs tardifs était lié à la présence de fumeurs au domicile de l'enfant. Tous les profils de siffleurs non-transitoires étaient fortement associés à la présence d'asthme et de symptômes respiratoires durant l'adolescence.

Dans la cohorte de naissances PASTURE (*Protection Against Allergy Study in Rural Environments*), qui rapporte des trajectoires de sifflements entre 0 et 6 ans (129), les siffleurs précoces transitoires n'étaient pas atopiques et avaient une prévalence élevée de sifflements épisodiques. La prévalence de sifflements à facteurs déclenchants multiples, telle que définie par les classifications traditionnelles, était forte chez les siffleurs persistants, les siffleurs intermédiaires et les siffleurs tardifs. Ces derniers étaient fortement liés à l'atopie et à la FeNO (fraction exhalée de monoxyde d'azote), tandis que les siffleurs persistants et intermédiaires étaient associés à un déterminant génétique de l'asthme infantile et à la réversibilité bronchique.

Une analyse longitudinale en classes latentes basée à la fois sur la présence de sifflements rapportée par les parents et sur la présence de sifflements confirmée par un médecin d'après les données de registres médicaux entre 0 et 8 ans a été menée dans la cohorte de naissances MAAS (*Manchester Asthma and Allergy Study*) (130). En plus des siffleurs précoces transitoires et des siffleurs tardifs, deux profils de siffleurs persistants ont été identifiés : un dont les symptômes apparaissaient précocement et étaient contrôlés, et un dont les symptômes apparaissaient de manière intermédiaire et étaient exacerbés. Les enfants de ce dernier groupe, particulièrement atopiques, avaient l'hyperréactivité bronchique la plus forte et étaient les plus sujets aux hospitalisations bien qu'ils aient été traités, ce qui suggérait un traitement insuffisant ou inefficace contre cette forme d'asthme.

La littérature sur les trajectoires de sifflements/d'asthme a été complétée par des études utilisant des méthodes non-supervisées autres que l'analyse longitudinale en classes latentes, pour des résultats relativement similaires. Dans la cohorte de naissances CCCEH (*Columbia Center for Children's Environmental Health*), Chen *et al.* (131) ont étudié les trajectoires des sifflements entre 0 et 9 ans par deux techniques différentes : une analyse longitudinale en classes latentes et une analyse de croissance en classes latentes. Dans les deux cas, quatre groupes ont été décrits, semblables à ceux précédemment reportés : les non-siffleurs, les siffleurs précoces transitoires, les siffleurs persistants et les siffleurs tardifs. Dans une cohorte de naissances basée à Tokyo, Yang *et al.* (132) ont quant à eux appliqué une modélisation basée sur l'approche des trajectoires par groupe (GBTM) entre 0 et 9 ans. Cinq profils ont été identifiés : les non-siffleurs, les siffleurs précoces transitoires et trois groupes de siffleurs avec de fortes prévalences d'asthme et de sensibilisation allergénique : les siffleurs persistants, les siffleurs tardifs et les siffleurs intermédiaires transitoires, ces derniers étant caractérisés par une apparition des sifflements entre 1 et 4 ans puis une rémission après 5 ans. Enfin, la même approche GBTM a été utilisée par Sbihi *et al.* (133) pour identifier des trajectoires d'asthme (défini par les données de registres médicaux) entre 0 et 10 ans. Les auteurs ont décrit quatre trajectoires analogues à celles basées sur les sifflements : les non-asthmatiques, les asthmatiques transitoires, les asthmatiques chroniques précoces et les asthmatiques chroniques tardifs. Les auteurs spéculaient que les asthmes transitoires étaient des sifflements épisodiques et que les asthmes chroniques précoces et tardifs correspondaient respectivement à des asthmes non-atopiques et atopiques, mais aucune donnée disponible dans l'étude ne permettait de l'affirmer.

En complément, Belgrave *et al.* (134) ont récemment étudié les profils latents de trajectoires de la fonction respiratoire de l'enfance à l'adolescence dans les cohortes britanniques MAAS (entre 5 et 16 ans) et ALSPAC (entre 8 et 24 ans), en se basant sur des mesures répétées du VEMS. Quatre profils étaient ainsi

identifiés : les enfants avec un VEMS élevé, ceux avec un VEMS normal, ceux avec un VEMS en-dessous de la moyenne et ceux avec un VEMS bas, tout au long du suivi. Ce dernier profil était associé aux sifflements persistants et à l'asthme, ainsi qu'à des symptômes respiratoires exacerbés dans la petite enfance et à une sensibilisation allergénique précoce, suggérant qu'une prise en charge dès le plus jeune âge de ces enfants pourrait prévenir le risque d'avoir une fonction respiratoire abaissée plus tard dans l'enfance/l'adolescence.

En résumé, les recherches sur les trajectoires de sifflements/d'asthme ont décrit entre 4 et 6 profils de manière cohérente, quelle que soit la méthode non-supervisée de classification utilisée. Ces études longitudinales ont permis de confirmer et d'affiner les travaux princeps de l'étude de Tucson (104). Ainsi, les **siffleurs précoces** se distinguent en deux catégories : ceux dont les symptômes sont **transitoires** et sont assimilés aux sifflements viraux épisodiques, et ceux dont les symptômes sont **persistants**, associés à la sensibilisation allergénique et qui développent de l'asthme. Pour ces derniers, l'hypothèse a été émise que la non-rémission des sifflements serait la conséquence d'une interaction entre les infections précoces des voies respiratoires basses et la sensibilisation allergénique, les dommages induits par les infections respiratoires sévères durant la petite enfance au niveau de la barrière épithéliale facilitant le contact et la phase de sensibilisation aux pneumallergènes. Il est également possible qu'une partie de ces asthmes soient non-atopiques (intrinsèques ou viro-induits). Les méthodes non-supervisées de classifications font en outre apparaître un profil caractérisé par des **sifflements intermédiaires**, c'est-à-dire des sifflements survenant au milieu de l'enfance, peu après 3 ans. Ces sifflements sont fortement associés au diagnostic d'asthme, à l'hyperréactivité bronchique, à l'atopie et aux comorbidités allergiques, sont souvent mal contrôlés et ont un pronostic défavorable en termes de morbidité respiratoire, notamment d'asthme, à l'adolescence et à l'âge adulte. Ces sifflements intermédiaires semblent, en ce sens, assez proches des **sifflements tardifs**, qui surviennent avant l'adolescence, vers 8-10 ans, mais dont l'étiologie pourrait être différente (sensibilisation saisonnière plutôt que perannuelle). L'effet de pollution chimique sur ces différents groupes n'est pas clairement élucidé : l'exposition au tabac à la naissance est tantôt associée aux sifflements précoces transitoires (132), tantôt aux sifflements tardifs (128), tandis que la pollution liée au trafic routier serait liée aux trajectoires d'asthme chronique (133).

### II.3.2. Profils de dermatite atopique

L'utilisation de méthodes statistiques de classification non-supervisée afin d'identifier des profils de dermatite atopique est plus récent (depuis 2016). Ainsi, on ne dénombre que quatre travaux ayant eu recours à ces techniques pour étudier la dermatite atopique.

- **Profils transversaux de dermatite atopique**

Deux études (l'une en population générale, l'autre uniquement chez des enfants atteints de dermatite atopique) se sont intéressées aux profils de dermatite atopique en utilisant une analyse en classes latentes et sont présentées dans le Tableau VII.

**Tableau VII.** Etudes portant sur l'identification de profils transversaux de dermatite atopique par des méthodes non-supervisées de classification.

Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Dharma <i>et al.</i> (135), 2018 Canada	Population générale	Analyse en classes latentes	Comorbidités allergiques, antécédents parentaux d'allergie, TCA des parents, sexe, origine ethnique, parité, allaitement, niveau socio-économique du foyer, niveaux d'études des parents, habitudes alimentaires, expositions chimiques et biologiques au domicile
	Données recueillies à 1 an, puis à 3 ans n=2629	- Dermatite atopique (éruption cutanée humide ou rouge sur le visage, les coudes, les mains ou derrière les genoux et prise de dermocorticoïdes, diagnostic par un médecin ou diagnostic par les examinateurs de l'étude sur la base des critères du Working Party britannique) - Sensibilisation allergénique (définie par des tests cutanés allergologiques)	
Etude CHILD			
<b>Profils identifiés :</b> Asymptomatiques (81,8 %) - dermatite atopique (7,6 %) - sensibilisation persistante (3,2 %) - sensibilisation transitoire (4,1 %) - sensibilisation aux pneumallergènes (3,5 %)			
Lee <i>et al.</i> (136), 2016 Corée du Sud	Enfants avec de la dermatite atopique (symptômes de dermatite atopique et diagnostic par un médecin)	Analyse en classes latentes Âge du diagnostic de dermatite atopique, traitement, comorbidités allergiques, antécédents parentaux d'allergie, TCA, IgE spécifiques, éosinophilie sanguine, sexe, IMC, revenu mensuel des parents, niveau d'éducation de la mère, tabagisme au domicile	Asthme, hyperréactivité bronchique, TCA, IgE totales et éosinophilie sanguine plus tard dans le suivi, sdsages des IL-13 et des lymphopoïétines stromales thymiques (TSLP)
	6-8 ans n=242		
Etude CHEER			
<b>Profils identifiés :</b> symptômes précoces non-atopiques (26,4 %) - symptômes tardifs non-atopiques (9,9 %) - symptômes tardifs atopiques (15,3 %) - symptômes précoces atopiques (48,3 %)			

CHEER, *Children's HEalth and Environmental Research* ; CHILD, *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development* ; IL-13, interleukine-13 ; IMC, indice de masse corporelle,; TCA, tests cutanés allergologiques.

Dans l'étude canadienne CHILD (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*), Dharma *et al.* (135) ont identifié des profils en effectuant une analyse en classes latentes basée sur des données relatives à la dermatite atopique et à la sensibilisation allergénique à 1 et 3 ans. Parmi les profils décrits, deux étaient caractérisés par la présence de dermatite atopique : l'un avec des dosages d'IgE spécifiques positifs (phénotype « sensibilisation persistante »), l'autre non (phénotype dénommé par les auteurs « dermatite atopique »). Des prévalences intermédiaires de dermatite atopique (environ un tiers) étaient décrites dans les deux autres profils, l'un caractérisé par une sensibilisation transitoire aux allergènes alimentaires, l'autre par une sensibilisation aux pneumallergènes. Le risque de comorbidité allergique (asthme, rhinite allergique) était bien plus élevé dans le groupe des enfants présentant simultanément une dermatite atopique et une sensibilisation allergénique. Par ailleurs, l'absence de sensibilisation chez une majeure partie des enfants considérés comme atteints de dermatite atopique montrait que ce diagnostic était fréquemment posé sans exploration de la sensibilisation allergénique, et qu'ainsi le terme « dermatite atopique » n'était sans doute pas toujours utilisé de manière appropriée.

Dans l'étude prospective sud-coréenne CHEER (*Children's Health and Environment Research*), Lee *et al.* (136) ont quant à eux distingué des sous-phénotypes de dermatite atopique en réalisant une analyse en classes latentes parmi un échantillon d'enfants de 6-8 ans atteints de dermatite atopique. Outre les caractéristiques de la dermatite atopique, les auteurs avaient notamment utilisé dans la construction des clusters des données relatives à l'atopie, aux comorbidités allergiques, à l'exposition à la fumée de tabac et aux caractéristiques socio-économiques. Parmi les phénotypes identifiés, deux présentaient un terrain atopique : l'un avec une apparition précoce de la dermatite, l'autre tardive. Les deux autres phénotypes, non-atopiques, se découpaient de la même manière : l'un avec une apparition précoce de la dermatite, l'autre tardive. Les enfants dont la dermatite atopique commençait tôt dans l'enfance étaient ceux qui présentaient le plus de comorbidités allergiques ; la concomitance d'atopie chez ces enfants augmentait d'autant plus



leur risque de développer un asthme ou une hyperréactivité bronchique durant le suivi. Ces résultats allaient dans le sens de l'hypothèse de la marche atopique, selon laquelle l'évolution des maladies allergiques est décomposée de la façon suivante : dermatite atopique tôt dans l'enfance, suivie d'asthme et de rhinite. La dermatite atopique tardive, lié ou non à l'atopie, semblait quant à elle plus isolée.

● **Profils de trajectoires de dermatite atopique**

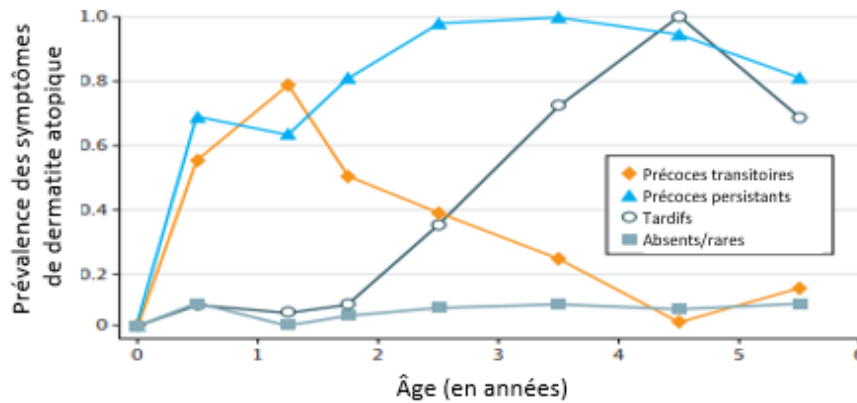
Récemment, deux équipes ont identifié des trajectoires de dermatite atopique dans trois cohortes européennes de naissances, en s'inspirant de la méthodologie utilisée par les études sur les profils de trajectoires de sifflements, précédemment décrite (Tableau VIII).

**Tableau VIII.** Etudes portant sur l'identification de profils de trajectoires de dermatite atopique par des méthodes non-supervisées de classification.

Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Roduit <i>et al.</i> (137), 2017 Allemagne, Autriche, Finlande, France et Suisse Cohorte de naissances PASTURE	Population rurale Entre 0 et 6 ans n=1038	Analyse longitudinale en classes latentes Symptômes de dermatite atopique (éruption cutanée qui démange sur le visage, le cou, les coudes, le derrière des genoux, les mains ou les pieds)	Comorbidités allergiques, IgE spécifiques, antécédents parentaux d'allergie, sexe, allaitement, âge d'introduction du yaourt dans l'alimentation de l'enfant, profession des parents, activité professionnelle de la mère durant la grossesse, présence d'animaux durant la grossesse
<b>Profils identifiés :</b> Asymptomatiques (79,5 %) - symptômes précoces et transitoires (9,2 %) - symptômes précoces et persistants (6,5 %) - symptômes tardifs (4,8 %)			
Paternoster <i>et al.</i> (138), 2017 Royaume-Uni et Pays-Bas Cohorte de naissances ALSPAC	Population générale Entre 0 et 16,5 ans n=9894	Analyse longitudinale en classes latentes Symptômes de dermatite atopique (éruption cutanée qui démange sur le visage, les tibias, les avant-bras ou au niveau des plis et des articulations)	Déterminants génétiques de la dermatite atopique, asthme, IgE spécifiques, antécédents parentaux d'allergie, sexe, allaitement, présence d'un animal domestique
<b>Profils identifiés :</b> Asymptomatiques (58,0 %) - symptômes précoces et transitoires (12,9 %) - symptômes précoces et rémission tardive (7,0 %) - symptômes précoces et persistants (7,3 %) - symptômes intermédiaires et transitoires (7,0 %) - symptômes tardifs et transitoires (7,9 %)			
Paternoster <i>et al.</i> (138), 2017 Royaume-Uni et Pays-Bas Cohorte de naissances PIAMA	Population générale Entre 0 et 11 ans n=3652	Analyse longitudinale en classes latentes Symptômes de dermatite atopique (éruption cutanée qui démange autour des yeux/oreilles, sur les chevilles, derrière les genoux ou à l'intérieur des coudes)	Déterminants génétiques de la dermatite atopique, asthme, IgE spécifiques, antécédents parentaux d'allergie, sexe, allaitement, présence d'un animal domestique
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatiques (62,9 %) - symptômes précoces et transitoires (15,4 %) - symptômes précoces et rémission tardive (3,8 %) - symptômes précoces et persistants (4,9 %) - symptômes intermédiaires et transitoires (6,5 %) - symptômes tardifs et transitoires (6,5 %)			

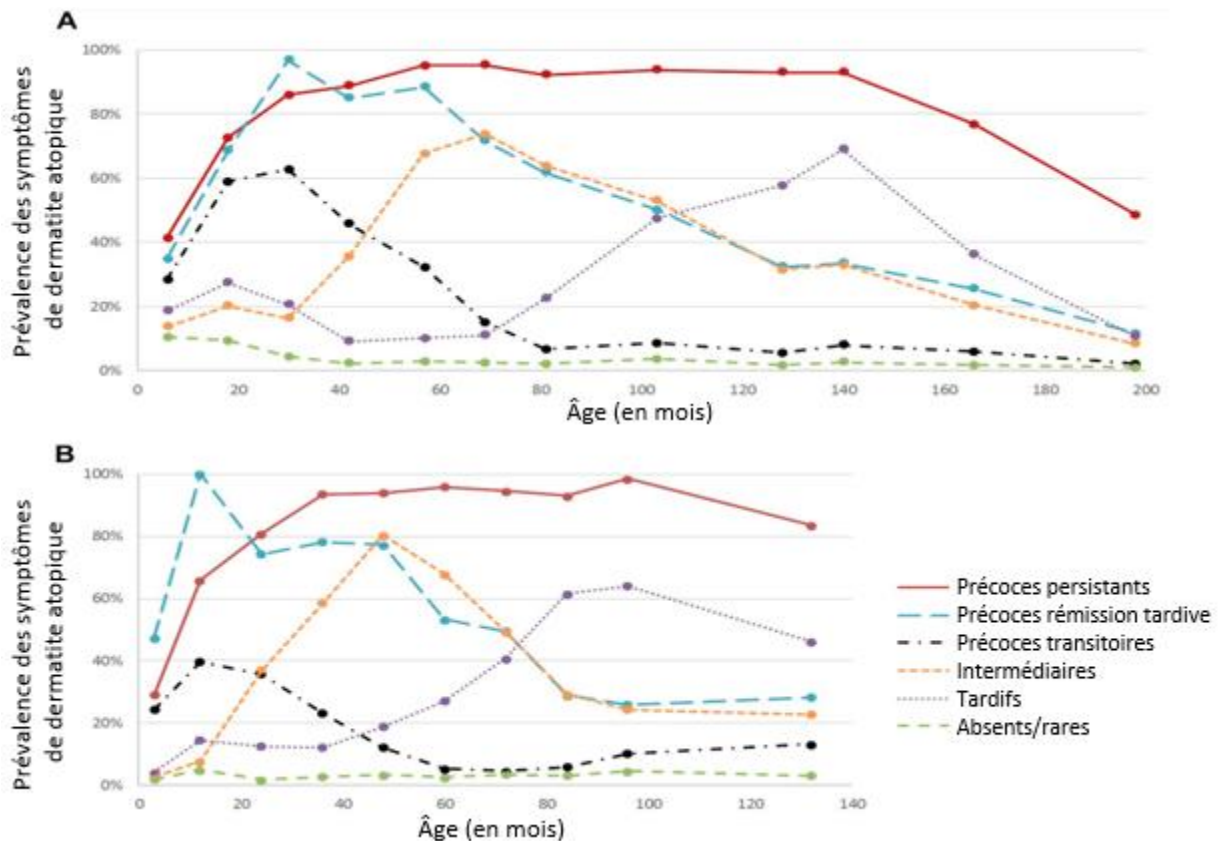
ALSPAC, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* ; PASTURE, *Protection Against Allergy: Study in Rural Environments* ; PIAMA, *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*.

Dans la cohorte de naissances européenne PASTURE, Roudit *et al.* (137) ont réalisé une analyse longitudinale en classes latentes et ont ainsi décrit un groupe asymptotique et trois profils de dermatite atopique (Figure 14). Deux profils se caractérisaient par une apparition précoce des symptômes de dermatite atopique : l'un avec rémission de la dermatite à 4 ans, l'autre avec des symptômes persistants durant l'enfance. Ce dernier profil était associé à la présence de maladies allergiques durant l'enfance et à la sensibilisation aux pneumallergènes à 6 ans. Enfin, les enfants du profil « symptômes tardifs » avaient quant à eux un risque augmenté d'avoir de la rhinite allergique dans l'enfance et d'être sensibilisés aux allergènes alimentaires à 6 ans.



**Figure 14.** Trajectoires de dermatite atopique identifiées dans la cohorte de naissances PASTURE en utilisant une analyse longitudinale en classes latentes (source : d'après Roudit *et al.*, 2017 (137)).

De la même manière, Paternoster *et al.* (138) ont identifié des profils de trajectoires de dermatite atopique dans les deux cohortes de naissances ALSPAC et PIAMA. Dans chacune des deux cohortes, les enfants étaient répartis de manière similaire dans six profils distincts (Figure 15). Plus de la moitié des enfants étaient attribués au groupe asymptotique. Trois des profils étaient caractérisés par une apparition précoce (avant 30 mois) des symptômes de dermatite atopique : transitoires pour un, avec une rémission tard dans l'enfance pour le second, et avec des symptômes persistants pour le dernier. Les deux autres profils étaient caractérisés par des symptômes de dermatite atopique transitoires : l'un avec une apparition des symptômes à un âge intermédiaire, vers 5-6 ans, l'autre avec une apparition plus tardive, vers 8-12 ans. Les enfants atteints de dermatite atopique précoce et non-transitoire étaient les plus fortement associés à la sensibilisation allergénique et à l'apparition d'asthme plus tard dans l'enfance.



**Figure 15.** Trajectoires de dermatite atopique identifiées dans les cohortes de naissances ALSPAC (A) et PIAMA (B) en utilisant une analyse longitudinale en classes latentes (source : d'après Paternoster *et al.*, 2008 (138)).

En résumé, les groupes décrits dans la littérature sur les profils de trajectoires de dermatite atopique sont analogues dans leur chronologie à ceux identifiés pour les sifflements (symptômes précoces transitoires, précoces persistants, intermédiaires et tardifs). Les filles auraient un risque plus élevé d'avoir des symptômes persistants/tardifs de dermatite que les garçons, tandis la présence d'un chien/chat au domicile aurait un effet protecteur, mais les études sont trop récentes et trop peu nombreuses pour en dégager des tendances claires. Il semblerait également que la présence précoce de dermatite chez des enfants possédant un terrain atopique indique le développement plus tard dans l'enfance d'autres pathologies allergiques telles que l'asthme, ce qui s'inscrirait dans l'hypothèse de la marche atopique.

### II.3.3. Profils de rhinite allergique

Dans le cadre de la rhinite allergique, les classifications traditionnelles établies *a priori* (rhinite saisonnière *versus* perannuelle, intermittente *versus* persistante, légère *versus* modérée/sévère) font office de références (38). Ainsi, une seule étude transversale durant l'enfance a proposé une classification non-supervisée des symptômes de rhinite allergique. Les trajectoires de rhinite n'ont quant à elles pas été décrites. Cette étude est décrite dans le Tableau IX.

**Tableau IX.** Etudes portant sur l'identification de profils de rhinite allergique par des méthodes non-supervisées de classification.

Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Lee <i>et al.</i> (139), 2016 Corée du Sud	Enfants atteints de rhinite (symptômes de rhinite [éternuements, nez qui coule, congestion nasale] et diagnostic par un médecin)	Analyse en classes latentes Comorbidités allergiques, traitement, antécédents parentaux d'allergie, tests cutanés allergologiques, IgE spécifiques, éosinophilie sanguine, fonction respiratoire (VEMS, VEMS/CVF, DEM <sub>25-75</sub> ), hyperréactivité bronchique, sexe, IMC, revenu mensuel des parents, niveau d'éducation de la mère, exposition à la fumée de tabac environnementale,	Asthme, hyperréactivité bronchique et TCA plus tard dans le suivi
Etude CHEER	6-8 ans n=512		
<b>Profils identifiés :</b> non-atopique et statut socio-économique faible (24,8 %) - non-atopique et statut socio-économique élevé (17,0 %) - atopique et fonction respiratoire normale (36,3 %) - atopique et fonction respiratoire abaissée (21,9 %)			

CHEER, *Children's HEalth and Environmental Research* ; CVF, capacité vitale forcée ; IMC ; indice de masse corporelle ; TCA, tests cutanés allergologiques ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde.

Parmi un échantillon d'enfants de l'étude sud-coréenne CHEER atteints de rhinite à 6-8 ans, Lee *et al.* (139) ont identifié des sous-phénotypes de rhinite par une analyse en classes latentes. Les variables utilisées pour construire les groupes étaient notamment relatives à l'atopie, aux comorbidités allergiques, à la fonction respiratoire, au contexte socio-économique et aux expositions environnementales. Quatre groupes ont ainsi été identifiés. Deux des sous-phénotypes de rhinite n'étaient pas atopiques et ne différaient que par le statut socio-économique des enfants qui les composaient. Les deux autres étaient atopiques, l'un caractérisé par une fonction respiratoire normale, l'autre par une fonction respiratoire abaissée. Ce dernier était associé à la dermatite atopique et à l'allergie alimentaire, ainsi qu'au développement d'asthme et d'hyperréactivité bronchique plus tard durant le suivi des enfants. Les auteurs rattachaient ce groupe au concept de la marche atopique.

### II.3.4. Profils de multimorbidité allergique

Les pathologies allergiques semblent partager des mécanismes biologiques communs : en plus de l'allergie IgE-dépendante, des mutations génétiques et des phénomènes épigénétiques sont suspectés d'être communs à ces maladies. Afin d'étudier leur coexistence chez des individus sous la forme d'une multimorbidité allergique, des études ont construit des clusters en se basant simultanément sur plusieurs symptômes relatifs à l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique.

#### ● *Profils transversaux de multimorbidité allergique*

Deux études ont décrit des profils de multimorbidité allergique en se basant sur des données transversales, une durant la petite enfance et l'autre chez des enfants d'âge scolaire (Tableau X).

Dans la cohorte de naissances PARIS, Herr *et al.* (140) ont réalisé une analyse en classes latentes basée sur la présence de symptômes évocateurs de plusieurs pathologies allergiques, sur leur traitement et sur des données de sensibilisation allergénique à 18 mois. Trois profils symptomatiques ont été décrits, dont deux sévères. Le profil peu sévère était principalement caractérisé par des sifflements occasionnels et était associé à la garde en crèche de l'enfant, suggérant une origine virale de ces sifflements épisodiques. Le premier profil sévère était non-atopique, se caractérisait par la présence de sifflements et d'un traitement contre l'asthme, et était également associé à la garde en crèche. Le second profil sévère était atopique, se caractérisait par des sifflements et de la dermatite atopique, et était associé aux antécédents parentaux

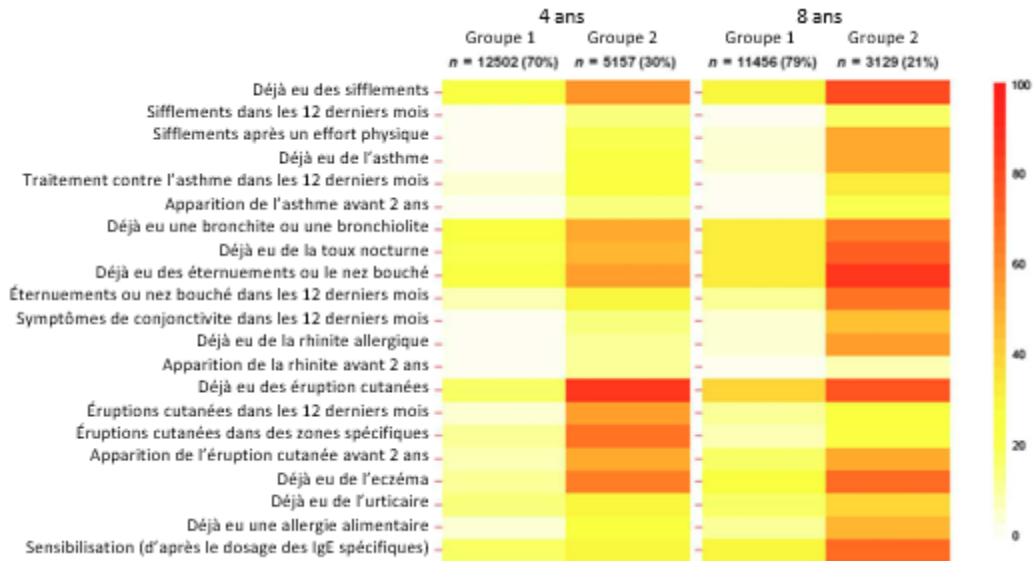
d'allergie, à la présence de moisissures au domicile, mais aussi à la présence de fumeurs au domicile. Ces deux groupes sévères semblaient donc confirmer la présence, dès le plus jeune âge, d'une forme d'asthme intrinsèque et d'une forme d'asthme allergique. Cette dernière, associée à la présence de dermatite atopique, était le reflet potentiel d'un profil de multimorbidité allergique chez ces enfants. Les garçons avaient un risque plus élevé que les filles d'appartenir à l'un de ces trois groupes, en comparaison au groupe de référence.

**Tableau X.** Etudes portant sur l'identification de profils transversaux de multimorbidité allergique par des méthodes non-supervisées de classification.

Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Herr <i>et al.</i> (140), 2012 France	Population générale	Analyse en classes latentes	Sexe, antécédents parentaux d'allergie, surpoids, parité, garde en crèche, expositions chimiques et biologiques au domicile
	18 mois n=1831	Sifflements, toux sèche nocturne, symptômes évocateurs de rhinite allergique (éternuements, nez qui coule, congestion nasale en dehors d'un rhume), dermatite atopique (éruption cutanée qui démange et qui apparaît et disparaît par intermittence), hospitalisation à cause de problèmes respiratoires, prise de corticoïdes inhalés ou d'un bronchodilatateur, IgE spécifiques	
Cohorte de naissances PARIS			
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatique (69,4 %) - atopique sévère (3,2 %) - non-atopique sévère (10,7 %) - léger (16,7 %)			
Garcia-Aymerich <i>et al.</i> (43), 2015 Europe	Population générale	Deux méthodes de partitionnement de type k-moyennes à 4 et 8 ans	Aucune autre variable que celles incluses dans l'analyse de clusters
	4 ans et 8 ans	Asthme, asthme avant 2 ans, traitement contre l'asthme, caractéristiques des sifflements (fréquence, durant un effort physique), toux nocturne, bronchite ou bronchiolite, rhinite allergique, rhinite avant 2 ans, symptômes évocateurs de rhinite, symptômes évocateurs de conjonctivite, eczéma, urticaire, éruptions cutanées, éruptions cutanées avant 2 ans, allergie alimentaire, IgE spécifiques, taille, poids	
Sept cohortes du réseau européen MeDALL	n=17209 à 4 ans n=14585 à 8 ans		
<b>Profils identifiés :</b>			
à 4 ans : asymptomatiques (70 %) - symptomatiques (30 %)			
à 8 ans : asymptomatiques (79%) - symptomatiques (21 %)			

MeDALL, *Mechanisms of the Development of Allergy* ; PARIS, *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study*.

Dans sept cohortes de naissances du réseau européen MeDALL (BAMSE, Suède ; DARC, Danemark ; GINIplus, LISaplus et MAS, Allemagne ; PARIS, France et PIAMA, Pays-Bas), Garcia-Aymerich *et al.* (43) ont utilisé des méthodes de partitionnement de type k-moyennes à 4 et 8 ans notamment basées sur les symptômes, les diagnostics, l'âge d'apparition et les traitements de l'asthme, de la rhinite et de l'eczéma, ainsi que sur la sensibilisation allergénique. A chaque âge, deux groupes ont été identifiés : un groupe de référence caractérisé par des prévalences basses de symptômes allergiques et de sensibilisation, et un groupe symptomatique caractérisé par des prévalences plus élevées de sensibilisation et de symptômes évocateurs d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique (Figure 16). Ces résultats montraient que, à l'échelle de la population, l'asthme, la rhinite et l'eczéma durant l'enfance ne formaient qu'un seul profil multimorbide plutôt que trois groupes distincts, ce qui suggérait la coexistence de ces pathologies chez la plupart des enfants allergiques.



**Figure 16.** Prévalence des symptômes d’asthme, de rhinite et d’eczéma dans chacun des deux groupes identifiés par la méthode des k-moyennes à 4 et à 8 ans dans 7 cohortes de naissances du réseau européen MeDALL. Les bandes colorées représente la valeur de chaque prévalence, de 0 % (en blanc) à 100 % (en rouge) (source : d’après Garcia-Aymerich *et al.*, 2015 (43)).

#### ● *Profils de trajectoires de multimorbidité allergique*

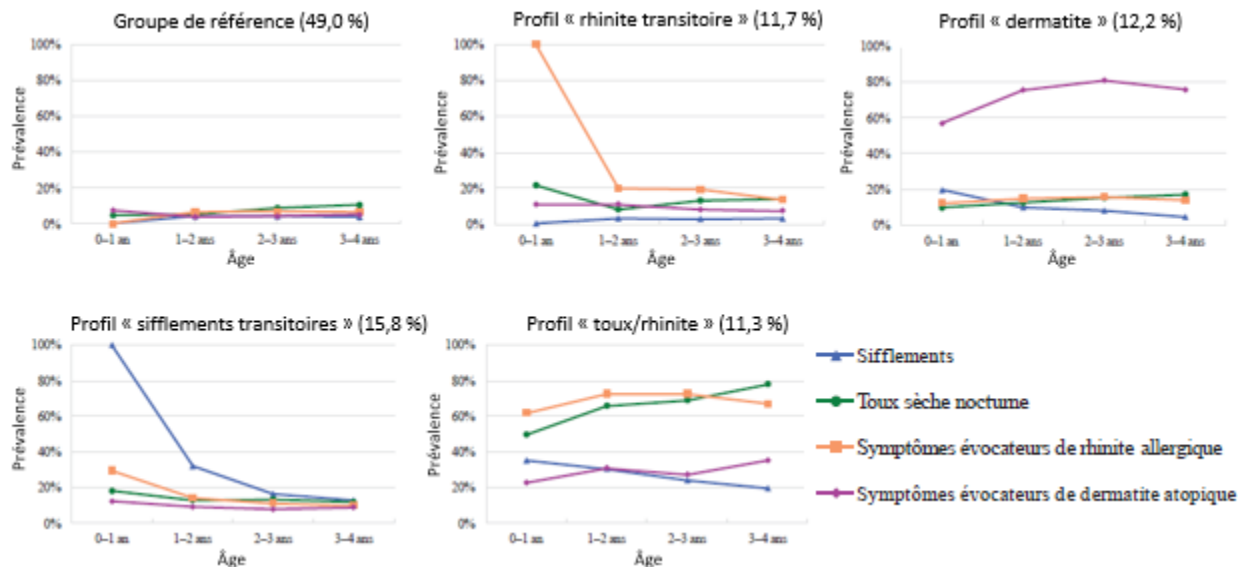
La construction de trajectoires basées simultanément sur plusieurs symptômes évocateurs de maladies allergiques a permis d’étudier l’évolution conjointe de ces pathologies durant l’enfance (Tableau XI). Ces classifications non-supervisées ont notamment été confrontées à la séquence typique de progression de la dermatite atopique, suivi par l’asthme puis par la rhinite allergique proposée par le concept de la marche atopique.

Dans la cohorte de naissance PARIS, Rancière *et al.* (59) ont utilisé un algorithme de type k-moyennes spécialement adapté aux données longitudinales afin d’identifier des profils basés sur les trajectoires de sifflements, de toux nocturne, de symptômes évocateurs de rhinite et de symptômes évocateurs de dermatite entre 0 et 4 ans (Figure 17). Un groupe caractérisé par de la multimorbidité allergique a été identifié : le profil « toux/rhinite », associé aux diagnostics d’asthme, d’eczéma et de rhume des foins ainsi qu’aux marqueurs de la sensibilisation allergénique, aux antécédents parentaux d’allergie, à l’allaitement (effet protecteur), à la présence d’un chat (effet protecteur) ou encore à la présence de moisissures au domicile. Trois autres profils, chacun associé à un symptôme, ont également été distingués : un profil « dermatite » associé à la sensibilisation allergénique, aux antécédents parentaux d’allergie, à la garde en crèche, à la présence de fumeurs au domicile et à une literie usée, un profil « rhinite transitoire » associé à la présence de fumeurs au domicile et un profil « sifflements transitoires » associé au sexe (risque accru chez les garçons), au tabagisme de la mère durant la grossesse, à la rénovation du domicile (peinture, pose d’un parquet vitrifié, nouveaux meubles en panneaux de particules), ainsi qu’à des facteurs reflétant un contact avec d’autres enfants (présence de grand(s) frère(s)/grande(s) sœur(s), garde en crèche), suggérant une origine virale des sifflements.

**Tableau XI.** Etudes portant sur l'identification de profils de trajectoires de multimorbidité allergique par des méthodes non-supervisées de classification.

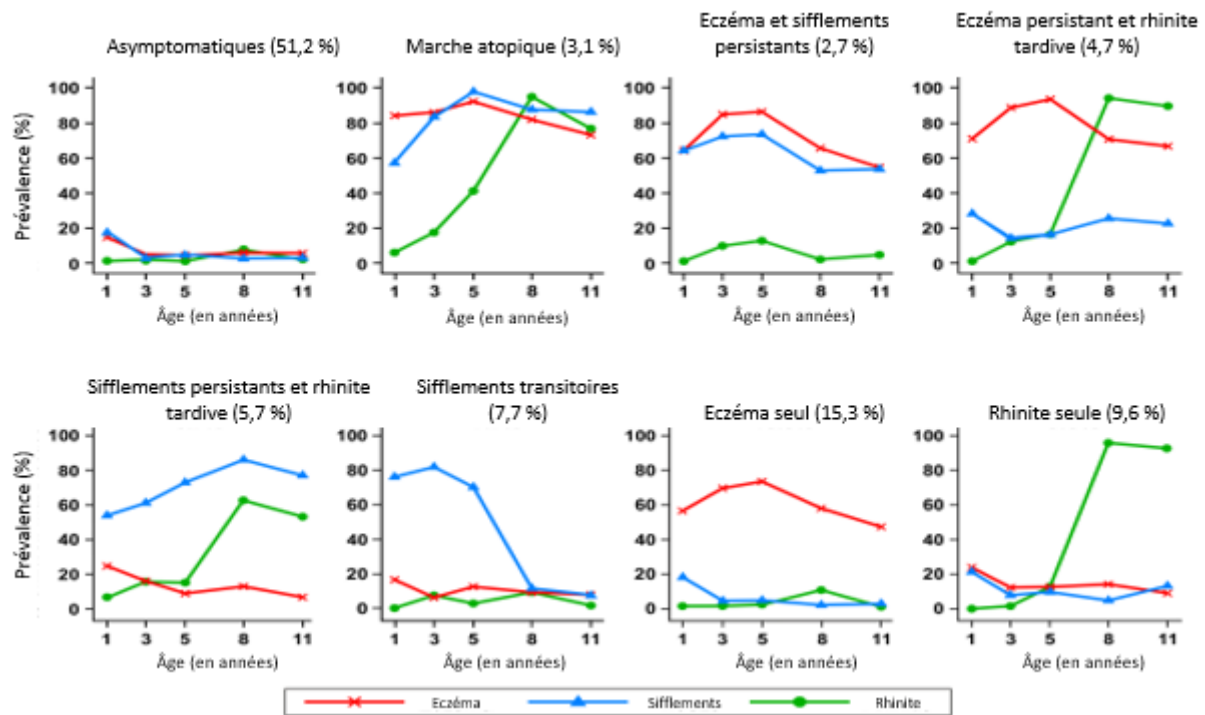
Auteur, pays et étude	Population	Méthode de classification et variables utilisées	Associations testées
Rancière <i>et al.</i> (59), 2013 France Cohorte de naissances PARIS	Population générale Entre 0 et 4 ans n=2522	Méthode de partitionnement de type k-moyennes adaptée aux données longitudinales (Kml3d)  Sifflements, toux sèche nocturne, symptômes évocateurs de rhinite (éternuements, nez qui coule ou bouché en dehors d'un rhume), symptômes évocateurs de dermatite (démangeaisons cutanées qui apparaissent et disparaissent)	Comorbidités allergiques, antécédents parentaux d'allergie, IgE totales et spécifiques, éosinophilie sanguine, sexe, tabagisme maternel durant la grossesse, prise d'antibiotiques par la mère durant la grossesse, problèmes de santé de la mère, allaitement, garde en crèche, expositions chimiques et biologiques au domicile
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatiques (49,0 %) - toux/rhinite (11,3 %) - dermatite (12,2 %) - rhinite transitoire (11,7 %) - sifflements transitoires (15,8 %)			
Belgrave <i>et al.</i> (47), 2014 Royaume-Uni Cohortes de naissances ALSPAC et MAAS	Population générale Entre 0 et 11 ans n=9801	Classes latentes identifiées par des méthodes d'apprentissage bayésien  Sifflements, symptômes évocateurs de rhinite (éternuements, nez qui coule ou bouché en dehors d'un rhume / diagnostic de rhume des foins ou de rhinite allergique par un médecin), symptômes évocateurs de dermatite (démangeaisons cutanées qui apparaissent et disparaissent)	Sexe, TCA
<b>Profils identifiés :</b> asymptomatiques (51,2 %) - marche atopique (3,1 %) - sifflements et eczéma persistants (2,7 %) - eczéma persistant et rhinite tardive (4,7 %) - sifflements persistants et rhinite tardive (5,7 %) - sifflements transitoires (7,7 %) - eczéma seul (15,3 %) - rhinite seule (9,6 %)			

ALSPAC, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* ; MAAS, *Manchester Asthma and Allergy Study* ; PARIS, *Pollution and Asthma Risk: an Infant Study* ; TCA, tests cutanés allergologiques.



**Figure 17.** Profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques identifiés entre 0 et 4 ans par une analyse longitudinale en k-moyennes dans la cohorte de naissances PARIS (source : d'après Rancière *et al.*, 2013 (59)).

Dans les cohortes de naissances anglaises ALSPAC et MAAS, Belgrave *et al.* (47) ont cherché spécifiquement à isoler un profil de trajectoires de symptômes allergiques correspondant au concept de la marche atopique. Les auteurs ont utilisé des méthodes d'apprentissage bayésien pour définir des classes latentes basées sur les trajectoires individuelles de sifflements, de symptômes évocateurs de rhinite et de symptômes évocateurs de dermatite entre 0 et 11 ans. Parmi les 8 profils identifiés (Figure 18), les quatre les plus associés à la sensibilisation allergénique regroupaient plusieurs morbidités allergiques : le profil sifflements persistants avec rhinite tardive, le profil eczéma persistant avec rhinite tardive, le profil eczéma et sifflements persistants et le profil marche atopique. Ce dernier groupe était caractérisé par une prévalence élevée d'eczéma dès la petite enfance, par une prévalence croissante de sifflements jusqu'à 5 ans suivie d'un plateau, et par l'apparition de la rhinite entre 5 et 8 ans. Ces résultats suggéraient que le développement des maladies allergiques est hétérogène, et que seule une petite proportion des enfants semble suivre la marche atopique (moins de 20 % des enfants avec plusieurs morbidités allergiques).



**Figure 18.** Profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques identifiés entre 0 et 11 ans par des méthodes d'apprentissage bayésien dans les cohortes de naissances ALSPAC et MAAS (source : d'après Belgrave *et al.*, 2014 (47)).



Enfin, l'étude conjointe de l'asthme, de la dermatite atopique et de la rhinite allergique a révélé des profils multimorbides chez les enfants allergiques, soulignant l'intérêt de considérer simultanément les maladies allergiques dans des approches statistiques non-supervisées de classification. Certaines trajectoires basées sur l'évolution d'un unique symptôme allergique ont semblé décrire des profils s'inscrivant dans le concept de la marche atopique : les siffleurs intermédiaires étaient associés à l'eczéma précoce (128), les enfants avec des symptômes précoces et persistants de dermatite allergique étaient associés à l'asthme durant l'enfance (137,138). Cependant, les études longitudinales sur l'évolution conjointe de l'asthme, de la dermatite atopique et de la rhinite allergique durant l'enfance montrent qu'il est complexe d'isoler un profil de trajectoires soutenant l'hypothèse de la marche atopique ; ce dernier ne semble en effet concerner qu'une minorité des enfants atteints de multimorbidité allergique. Ces études étant rares, il paraît nécessaire de poursuivre les investigations dans ce sens, afin de clarifier l'histoire naturelle des maladies respiratoires/allergiques durant l'enfance.

### **III. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance**

Durant les dernières décennies, la prévalence des pathologies respiratoires/allergiques a augmenté (3,4). Afin d'expliquer ce phénomène, plusieurs pistes ont été explorées, comme par exemple le rôle de l'environnement intérieur et extérieur sur ces maladies, en particulier celui de la pollution atmosphérique d'origine automobile, étant donné que les populations sont de plus en plus urbaines (1) et que la contribution du trafic routier à la pollution atmosphérique augmente dans les villes (2). Les enfants représentent une population particulièrement vulnérable à la pollution liée au trafic routier, du fait notamment de l'immaturation de leur système immunitaire et de leur appareil pulmonaire (141). En effet, l'enfance correspond à une fenêtre critique de la morphogénèse des poumons, durant laquelle le nombre d'alvéoles est multiplié par 10 (de 24 à 257 millions) et l'épithélium des voies aériennes se développe. Une atteinte sévère de l'appareil pulmonaire durant cette période peut ainsi conduire à des effets à long-terme sur la santé respiratoire. De plus, les enfants, contrairement aux adultes, respirent plutôt par la bouche que par le nez, ce dernier ne pouvant donc pas effectuer son rôle de filtre, et ont une activité physique plus fréquente, ce qui les fait respirer plus profondément. Cela a pour conséquence d'augmenter la quantité de polluants atmosphériques entrant en contact avec les poumons (141).

Si l'impact à court-terme de la pollution atmosphérique sur l'exacerbation de pathologies respiratoires et allergiques comme l'asthme est établi et bien documenté, le rôle d'une exposition chronique sur le développement de telles pathologies durant l'enfance est moins clair, bien que suspecté (142). Une des principales interrogations demeure la fenêtre d'exposition pendant laquelle les enfants seront particulièrement susceptibles aux effets de la pollution atmosphérique d'automobile.

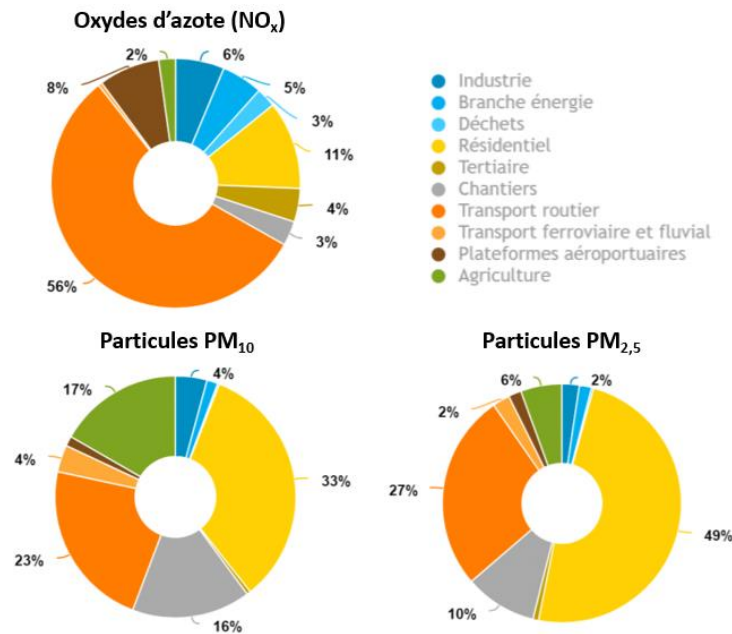
Dans cette partie, un bref rappel sur la pollution atmosphérique d'origine automobile sera fait, puis les différentes méthodes utilisées en épidémiologie pour évaluer l'exposition à cette pollution seront décrites, et enfin les associations rapportées dans la littérature entre les pathologies respiratoires/allergiques et la pollution liée au trafic routier seront présentées.

#### **III.1. Généralités sur la pollution atmosphérique d'origine automobile**

La pollution atmosphérique peut être d'origine automobile, industrielle, agricole ou encore liée aux activités domestiques comme le chauffage. Au XXI<sup>e</sup> siècle, la composante industrielle de la pollution atmosphérique a diminué dans la plupart des métropoles occidentales tandis que la part du trafic routier n'a cessé de croître. Le trafic routier, source majeure de la pollution atmosphérique urbaine, émet dans l'air un mélange de polluants.

On distingue les polluants primaires, directement rejetés dans l'atmosphère par les pots d'échappement des véhicules (oxydes d'azote [NO<sub>x</sub>], oxydes de carbone [CO<sub>x</sub>], particules [PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub>], composés organiques volatils [COV]), et les polluants secondaires, qui ne sont pas directement émis par le trafic routier mais qui résultent de transformations (photo)chimiques des polluants primaires, tel que le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) qui peut se former par oxydation du monoxyde d'azote (NO), les nitrates d'ammonium qui dérivent des NO<sub>x</sub>, ou l'ozone (O<sub>3</sub>) issu de la transformation photochimique d'oxygène au contact d'oxydes d'azote ou de COV, sous l'effet du rayonnement solaire. Certains polluants comme le dioxyde d'azote sont donc à la fois des polluants primaires et secondaires.

Aucun de ces polluants n'est spécifique de la pollution automobile, ce qui rend complexe le traçage de cette pollution. La part des concentrations de ces polluants dans l'air qui est attribuable au trafic routier varie suivant les polluants et les zones géographiques étudiées. Selon un rapport de 2015 d'Airparif, l'association de surveillance de la qualité de l'air en Île-de-France, les oxydes d'azote sont le meilleur traceur de la pollution automobile, puisque le trafic routier est responsable de la moitié (56 %) de leurs émissions dans la région parisienne (143), comme indiqué sur la Figure 19. Concernant les particules, la contribution du trafic à leurs concentrations est moindre (23 % pour les PM<sub>10</sub>, 27 % pour les PM<sub>2,5</sub>), leurs principales sources étant les activités résidentielles et tertiaires, notamment le chauffage domestique.



**Figure 19.** Parts des différentes sources de pollution atmosphérique (en %) dans les émissions de NO<sub>x</sub>, de PM<sub>10</sub> et de PM<sub>2,5</sub>, en région parisienne (d'après le Bilan des émissions atmosphériques en Île-de-France de 2015 par l'association Airparif (143)).

### III.2. Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile

Dans les travaux de recherche en épidémiologie sur l'impact de la pollution liée au trafic routier sur les pathologies allergiques des enfants, l'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile est une étape cruciale. La mise en place de mesurages individuels continus, qui implique l'utilisation d'appareils de mesures portatifs, est trop coûteuse et complexe à mettre en œuvre sur de larges échantillons d'enfants. De ce fait, plusieurs outils alternatifs ont été développés pour évaluer cette exposition : l'estimation de la distance du lieu de vie à un axe routier, de l'intensité du trafic routier à proximité de ce lieu, la mesure des polluants traceurs du trafic routier par des stations fixes des réseaux de surveillance de qualité de l'air ou encore la modélisation des concentrations de ces polluants devant le lieu de vie. Ces méthodes diffèrent entre elles en termes de précision spatiale, de résolution temporelle et de spécificité au trafic routier.

Outre le choix de la méthode d'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile, les études épidémiologiques se distinguent également entre elles par d'autres aspects. Différents

polluants traceurs du trafic routier sont utilisés, suivant les données disponibles ou les spécificités de la zone d'étude. Dans la plupart des cas, il s'agit des oxydes d'azotes (NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>) et des particules (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>). La fenêtre d'exposition considérée dans ces travaux est généralement l'année de naissance, d'une part car c'est une période pertinente où l'enfant est particulièrement vulnérable, d'autre part car l'estimation d'une exposition cumulée sur plusieurs années de vie nécessite une méthodologie adaptée et la collecte de nombreuses données qui soient régulièrement actualisées. De ce fait, la prise en compte de fenêtres d'exposition à des périodes autres que la naissance est moins fréquente. Enfin, l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile peut être évaluée à différents lieux de vie : au domicile de l'enfant, à son école/lieu de garde, et, dans des cas plus rares, peut considérer simultanément tous ces lieux de vies

Dans cette partie, nous examinerons les différentes modalités d'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile qui ont été utilisées dans les études épidémiologiques sur les manifestations respiratoires/allergiques.

### **III.2.1. Distance au lieu de vie/à l'axe routier principal, et intensité du trafic routier**

La distance entre le lieu de vie et l'axe routier principal le plus proche ainsi que l'intensité du trafic routier à proximité du lieu de vie permettent d'approcher l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile de façon simple et peu coûteuse.

Plusieurs études se sont basées sur la distance entre le lieu de vie et l'axe routier principal pour évaluer l'exposition au trafic routier. Selon les cas, l'axe routier principal faisait référence à une autoroute (144–149), à la route communément empruntée pour le transport routier (notamment par les camions) (150) ou à la route très fréquentée d'après des comptages de véhicules (151–153) la plus proche du lieu de vie considéré. Parmi ces études, certaines ont utilisé des seuils pour discriminer les niveaux d'exposition des enfants ; plusieurs d'entre elles ont notamment considéré que les enfants hautement exposés à la pollution atmosphérique d'origine automobile étaient ceux dont le domicile était situé à moins de 50 mètres de l'axe routier principal (144,146,147,149,151,153). En plus de la distance entre le lieu de vie et l'axe routier principal le plus proche, Patel *et al.* (148) ont également eu recours à la densité du réseau routier (exprimée en total de km de routes/km<sup>2</sup>) dans un rayon de 250 mètres autour du domicile de l'enfant pour évaluer son exposition au trafic routier.

D'autres études ont caractérisé l'exposition au trafic routier suivant l'intensité du trafic automobile autour du lieu de vie (154–159). Dans une méta-analyse conduite dans cinq cohortes européennes (BAMSE, PIAMA, MAAS, GINI/LISA *North* et GINI/LISA *South*) dans le cadre du programme ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*), l'intensité du trafic sur la toute la plus proche du domicile, ainsi que sur l'axe routier principal le plus proche du domicile (dans un rayon de 100m) ont été considérées (159). Dans une étude réalisée à Munich, Wjst *et al.* (154) ont retenu l'intensité du trafic routier (nombre de véhicules/jour) de la route la plus fréquentée du quartier dans lequel se situait l'école des enfants étudiés, tandis que Lindgren *et al.* (157) ont utilisé l'intensité du trafic sur la route la plus fréquentée dans un rayon de 100 mètres autour du domicile. Janssen *et al.* (156) ont considéré séparément le comptage des voitures et celui des camions sur l'autoroute située à proximité (<400 mètres) de l'école fréquentée par les enfants de l'étude. Grâce à des données issues des systèmes d'informations géographiques (SIG), Cakmal *et al.* (155) ont utilisé comme indicateur d'exposition au trafic automobile la somme du volume de trafic routier sur l'ensemble des routes dans un rayon de 200 mètres autour du domicile de l'enfant. Rosenlund *et al.* (158) se sont quant à eux appuyés sur les informations rapportées par les parents pour classer l'intensité du trafic routier aux abords du domicile (nulle, faible, modérée ou forte). Enfin, Zmirou *et al.* (160) ont combiné

au sein d'un même indice les notions de distance et d'intensité, en divisant l'intensité du trafic routier sur l'axe le plus fréquenté dans un rayon de 300m par la distance de cet axe au domicile ou à l'école (indice exprimé en [véhicules/jour]/mètre), et en pondérant par le temps passé par l'enfant sur chacun de ces lieux.

Les indicateurs d'exposition basés sur la distance entre le lieu de vie et l'axe routier principal le plus proche et l'intensité du trafic routier ont pour avantage d'être faciles à mettre en œuvre et d'avoir une bonne spécificité au trafic routier, surtout quand les données de distance et d'intensité sont couplées. Cependant, la principale limite de ces indicateurs est qu'ils ne prennent pas en compte les caractéristiques topographiques et météorologiques et font l'hypothèse que seules la distance entre un axe routier et un lieu de vie et l'intensité du trafic traduisent les variations d'émission et la dispersion des polluants. Or, cette dispersion dépend fortement des données topographiques du site mais aussi des conditions météorologiques, notamment de la vitesse et de la direction du vent.

### III.2.2. Mesures des polluants liés au trafic routier

Des études ont recours à des mesures des polluants associés au trafic routier (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, O<sub>3</sub> et CO) à proximité des lieux de vie de l'enfant pour évaluer leur exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Dans la plupart des cas, les concentrations dans l'air de ces polluants sont obtenues grâce aux stations fixes des réseaux de surveillance de la qualité de l'air. Généralement, les concentrations de polluants mesurées par la station la plus proche du domicile (161–164) ou de l'école (144,165) sont choisies pour estimer le niveau d'exposition des enfants au trafic routier.

Toutefois, certaines études combinent les données de plusieurs stations fixes. Ainsi, Dell *et al.* (149) ont estimé les niveaux de NO<sub>2</sub> devant les domiciles, les lieux de gardes et les écoles des enfants en pondérant les données mesurées par 14 stations fixes de la ville de Toronto par l'inverse du carré des distances entre le lieu de vie considéré et les différentes stations. A Dresde, en Allemagne, Hirsch *et al.* (166) ont mesuré les concentrations de NO<sub>2</sub>, de CO et de O<sub>3</sub> aux intersections d'un quadrillage fictif qui découpait la ville en carrés de dimension 1x1km. L'estimation des niveaux de polluants devant les domiciles et les écoles était obtenue en appliquant la méthode de l'inverse du carré des distances aux concentrations mesurées aux quatre sommets du carré fictif dans lequel se situait le lieu étudié. Cette méthode de l'inverse du carré des distances a également été appliquée par Deng *et al.* (167,168) aux quatre stations fixes les plus proches du jardin d'enfant pour y estimer les concentrations de NO<sub>2</sub> et de PM<sub>10</sub>.

Dans l'étude française des Six Villes, Annesi-Maesano *et al.* (169) ont mesuré les concentrations de NO<sub>2</sub> dans la cour de récréation des écoles avec des stations portables afin de caractériser les niveaux d'exposition des enfants.

Les mesures de polluants par les stations fixes des réseaux de surveillance de qualité de l'air vont refléter davantage un niveau de pollution de fond à l'échelle d'un quartier qu'un niveau de pollution de proximité à l'échelle d'un lieu de vie. La résolution temporelle de ces mesurages de polluants est excellente puisque les réseaux de surveillance mesurent quotidiennement et en continu un certain nombre de polluants (170). La mesure des polluants traceurs du trafic routier directement sur les lieux de vie par des stations mobiles nécessite davantage de moyens logistiques mais permet une évaluation plus individualisée de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Néanmoins, la mesure de ces polluants est une méthode assez peu spécifique du trafic automobile puisque leurs concentrations peuvent être liées à d'autres sources que la circulation automobile (chauffage domestique, activités industrielles, etc.).

### III.2.3. Modélisation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile

Le recours à des modélisations afin d'estimer l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile permet de caractériser plus finement la grande variabilité spatiale des concentrations de polluants dans des zones urbaines. L'objectif de ces approches est de fournir des niveaux d'expositions plus fins qui reflètent mieux les différences géographiques au sein d'une même zone d'étude. Il existe deux types de modélisations : les modèles statistiques LUR (*land-use regression*) basés sur les données d'occupation du territoire, et les modèles physico-chimiques de dispersion des polluants, basés sur les données d'émission et de transports des polluants dans l'atmosphère.

#### • *Modèles statistiques LUR (Land-use regression)*

Les modèles LUR ont été développés dans les années 1990. Ils permettent de caractériser l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile en estimant, pour un lieu donné, la concentration d'un ou plusieurs polluants traceurs du trafic routier. Les modèles LUR reposent sur le principe que la concentration d'un polluant dépend de l'aménagement du territoire et des caractéristiques du réseau et du trafic routier. Ainsi, ces modèles sont basés sur des régressions linéaires afin d'analyser les associations entre des concentrations de polluants mesurées dans la zone d'étude et des variables prédictives de ces concentrations. Les différentes étapes de la construction d'un modèle LUR sont détaillées ci-dessous :

##### - Mesures des polluants traceurs de la pollution atmosphérique d'origine automobile

Des mesures des polluants traceurs du trafic routier (NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, PM<sub>2,5</sub>, ...) sont réalisées sur plusieurs sites dans la région étudiée. Les sites sont choisis afin de représenter le mieux possible les variations spatiales de la pollution de l'air dans la zone d'étude, mais également la variabilité des paramètres prédictifs considérés. Généralement, les campagnes de mesures durent une ou deux semaines, et sont répétées deux à quatre fois afin d'avoir des mesures à différentes saisons. Ces données sont ensuite moyennées pour obtenir pour chaque site des concentrations annuelles de polluants ; ces moyennes sont la variable à expliquer dans les modèles de régression linéaire.

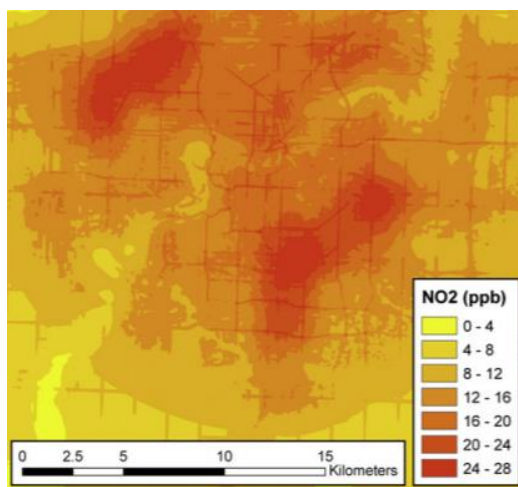
##### - Collecte des variables prédictives

Dans un certain périmètre (zone « tampon ») autour de chacun des sites de mesures, les paramètres pouvant potentiellement prédire les concentrations de polluants sont renseignés. Il existe plusieurs catégories de paramètres : les caractéristiques du réseau routier (distance à la route la plus proche, distance à l'autoroute la plus proche, longueur du réseau routier dans la zone tampon, ...), l'intensité du trafic (nombre quotidien de véhicules, de poids lourds sur la route la plus proche ou dans la zone tampon, ...), l'occupation des territoires (zones résidentielles, commerciales ou industrielles, espaces verts, étendues d'eau, densité de population, densité d'immeubles, ...) et les caractéristiques géographiques et météorologiques (coordonnées, altitude, direction du vent, ...). Ces paramètres sont rentrés dans les modèles de régression linéaire en tant que variables explicatives.

##### - Construction du modèle

Des modèles de régressions linéaires sont établis pour déterminer les variables prédictives qui expliquent le mieux les concentrations de polluants dans la zone d'étude. En d'autres termes, il s'agit de déterminer le modèle possédant le meilleur coefficient de détermination R<sup>2</sup>, qui correspond au pourcentage de la variation de la concentration du polluant traceur expliqué par le modèle de régression linéaire. Pour y parvenir, les modèles sont généralement construits pas-à-pas, en ajoutant successivement les paramètres les plus fortement associés aux concentrations de polluants traceurs en analyse univariée, jusqu'à ce que

l'amélioration du coefficient de détermination  $R^2$  soit marginale (par exemple, inférieure à 1 %). Toutes les variables prédictives au-dessus d'un certain seuil de significativité sont ensuite retirées du modèle afin d'obtenir une équation qui permet d'estimer les concentrations de polluants traceurs en n'importe quel point de la zone d'étude. En pratique, cette équation est appliquée aux différents lieux de vie des sujets étudiés afin d'estimer leur exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile, mais il est également possible de générer des cartes de concentration à haute résolution spatiale en réalisant une interpolation géostatistique de l'équation sur toute la zone étudiée, comme illustré par la Figure 20 dans la ville d'Edmonton (Canada) (171).



**Figure 20.** Cartographie des concentrations moyennes en NO<sub>2</sub> modélisées par un modèle LUR dans la ville d'Edmonton (Canada) (d'après Allen *et al.*, 2011 (171)).

#### - Validation du modèle

Les performances du modèle LUR construit sont communément évaluées en procédant à une validation de type « *leave one out* ». Cette procédure consiste à calibrer un nouveau modèle en se basant sur N-1 sites, et à utiliser ce modèle pour prédire les concentrations du site exclu. Cette opération est répétée N fois afin que tous les sites aient été exclus de la construction du modèle une fois, puis l'écart-type est calculé à partir des N données mesurées et des N données ainsi prédites. Si des mesures sont disponibles à d'autres points de la région d'étude, il est également possible de les confronter au modèle LUR obtenu pour évaluer ses performances.

Afin d'étudier l'impact de la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies allergiques durant l'enfance, des modèles LUR ont été utilisés dans des cohortes européennes ou nord-américaines pour estimer l'exposition des sujets au trafic routier, respectivement présentés dans les Tableaux XIIa et XIIb.

**Tableau XIII.** Descriptif des modèles LUR utilisés dans les études épidémiologiques européennes sur les manifestations respiratoires/allergiques.

Référence(s) du modèle	Polluant(s), sites et période(s) de mesures	Variabiles prédictives testées
Brauer <i>et al.</i> (172), 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>2,5</sub> absorbance</li> <li>● Dans chacune des régions concernées, entre 40 et 42 sites de mesures</li> <li>● Sur chacun des sites, quatre campagnes de mesures de 14 jours chacune (une par saison) entre février 1999 et juillet 2000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route principale la plus proche</li> <li>● Intensité du trafic routier sur la route la plus proche, intensité totale du trafic sur le réseau routier autour du site, intensité totale du trafic de poids lourds sur le réseau routier autour du site, nombre de routes avec un trafic routier modéré autour du site, nombre de routes avec un trafic routier élevé autour du site</li> <li>● Densité de population autour du site</li> </ul>
Hochadel <i>et al.</i> (173), 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>2,5</sub> absorbance</li> <li>● 40 sites de mesures situés en Rhénanie-du-Nord-Westphalie (Allemagne)</li> <li>● Sur chacun des sites, quatre campagnes de mesures de 14 jours chacune (une par saison) entre mars 2002 et mars 2003</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route principale la plus proche, distance à l'autoroute la plus proche</li> <li>● Intensité totale du trafic sur le réseau routier autour du site, intensité totale du trafic de poids lourds sur le réseau routier autour du site</li> <li>● Densité de population autour du site, nombre de bâtiments autour du site</li> </ul>
Morgenstern <i>et al.</i> (174), 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub></li> <li>● 40 sites de mesures à Munich (Allemagne)</li> <li>● Sur chacun des sites, quatre campagnes de mesures de 14 jours chacune (une par saison) entre mars 1999 et juillet 2000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route principale la plus proche, distance à l'autoroute la plus proche, longueur de différents types de routes autour du site</li> <li>● Occupation du territoire (type d'activités, espaces verts) autour du site, densité de population autour du site, nombre de bâtiments autour du site</li> </ul>
Rosenlund <i>et al.</i> (175), 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NO<sub>2</sub></li> <li>● 70 sites de mesures à Rome (Italie)</li> <li>● Sur chacun des sites, trois campagnes de mesures d'une semaine en juin 1995, novembre 1995 et mars 1996</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route principale la plus proche</li> <li>● Intensité totale du trafic sur le réseau routier autour du site</li> <li>● Distance des espaces verts, de la mer, densité de population autour du site</li> <li>● Altitude du site</li> </ul>
Cesaroni <i>et al.</i> (176), 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NO<sub>2</sub></li> <li>● 67 sites de mesures en 1995/1996 et 78 en 2007, à Rome (Italie)</li> <li>● Sur chacun des sites, trois campagnes de mesures d'une semaine chacune en juin 1995, novembre 1995 et mars 1996, puis en février, mai et octobre 2007</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route principale la plus proche, longueur du réseau routier à fort trafic autour du site</li> <li>● Intensité totale du trafic sur le réseau routier autour du site</li> <li>● Densité de population autour du site, taille du quartier, nombre d'habitants dans le quartier, distance au centre-ville, proximité d'un espace vert</li> <li>● Altitude et coordonnées du site</li> </ul>
Projet ESCAPE Eeftens <i>et al.</i> (177), 2012 Beelen <i>et al.</i> (178), 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>2,5</sub> absorbance, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5-10</sub></li> <li>● Dans chacune des régions européennes concernées par les études du projet ESCAPE, entre 40 et 80 sites de mesures pour le NO<sub>2</sub> et les NO<sub>x</sub>, entre 20 et 40 sites pour les PM<sub>2,5</sub> et les PM<sub>10</sub></li> <li>● Sur chacun des sites, trois campagnes de mesures de 14 jours chacune (une représentant la saison froide, une représentant la saison chaude et une représentant la saison intermédiaire) entre octobre 2008 et avril 2011</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route la plus proche, distance à la route principale la plus proche, longueur du réseau routier autour du site</li> <li>● Intensité du trafic routier sur la route la plus proche, intensité du trafic routier sur la route principale la plus proche, intensité totale du trafic sur le réseau routier autour du site</li> <li>● Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, portuaire, espace vert, forêt), densité de population autour du site</li> <li>● Altitude du site</li> </ul>
Aguilera <i>et al.</i> (179), 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, benzène</li> <li>● Entre 57 et 93 sites de mesures à Valence, dans les Asturies, dans la province basque du Guipuscoa et à Sabadell (Espagne)</li> <li>● Sur chacun des sites, entre deux et quatre campagnes de mesures de sept jours chacune entre avril 2004 et juin 2007</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distance à la route la plus proche, distance à la route principale la plus proche, type de route à proximité du site</li> <li>● Intensité totale du trafic sur le réseau routier autour du site</li> <li>● Occupation du territoire (zone urbaine, industrielle, agricole, forêt), densité de population autour du site, densité d'immeubles autour du site, distance à des sources d'hydrocarbures aromatiques (parking, station-essence, garage)</li> <li>● Altitude et coordonnées du site</li> </ul>



**Tableau XIIIb.** Descriptif des modèles LUR utilisés dans les études épidémiologiques nord-américaines sur les manifestations respiratoires/allergiques.

Référence(s) du modèle	Polluant(s), sites et période(s) de mesures	Variabes prédictives testées
Jerrett <i>et al.</i> (180), 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO<sub>2</sub></li> <li>• 100 sites de mesures à Toronto (Canada)</li> <li>• Sur chacun des sites, une campagne de mesures de deux semaines en septembre 2002</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distance à la route principale la plus proche, longueur du réseau routier autour du site</li> <li>• Intensité totale du trafic routier autour du site</li> <li>• Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, commerciale, institutions/gouvernement, espace vert), densité de population autour du site</li> <li>• Altitude et coordonnées du site, direction du vent</li> </ul>
Henderson <i>et al.</i> (181), 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>2.5</sub> absorbance</li> <li>• 116 sites de mesures en Colombie-Britannique (Canada)</li> <li>• NO/NO<sub>2</sub> : sur chacun des sites, deux campagnes de mesures de 14 jours chacune (une au printemps, une à l'automne) entre février et septembre 2003</li> <li>• PM<sub>2.5</sub>/PM<sub>2.5</sub> absorbance : Dans un échantillon aléatoire de 25 sites, une campagne de mesures entre mars et mai 2003</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longueur du réseau routier autour du site, distance à l'autoroute la plus proche</li> <li>• Intensité totale du trafic autour du site, intensité totale du trafic de poids lourds autour du site</li> <li>• Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, commerciale, etc.), densité de population autour du site, distance à la mer</li> <li>• Altitude et coordonnées du site</li> </ul>
Ryan <i>et al.</i> (182), 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbone élémentaire attribuable au trafic routier</li> <li>• 27 sites de mesures dans la région de Cincinnati (Canada)</li> <li>• Sur chacun des sites, mesures par intermittence entre 2001 et 2005</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longueur de différents types de routes autour du site, distance aux différents types de route les plus proches</li> <li>• Intensité totale du trafic de camions autour du site</li> <li>• Densité de population autour du site</li> <li>• Altitude, direction du vent</li> </ul>
Crouse <i>et al.</i> (183), 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO<sub>2</sub></li> <li>• 133 sites de mesures sur l'Île de Montréal (Canada)</li> <li>• Sur chacun des sites, trois campagnes de mesures de deux semaines chacune (une représentant la saison froide, une représentant la saison chaude et une représentant la saison intermédiaire) entre novembre 2005 et août 2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longueur de différents types de routes autour du site, distance à l'autoroute la plus proche</li> <li>• Intensité totale du trafic routier sur les différents types de routes autour du site</li> <li>• Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, commerciale, espace vert, étendue d'eau), distance du rivage, densité des immeubles autour du site, densité de population autour du site</li> </ul>
Allen <i>et al.</i> (171), 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO<sub>2</sub></li> <li>• 50 sites de mesures à Winnipeg (Canada)</li> <li>• Sur chacun des sites, trois campagnes de mesures de 14 jours chacune entre octobre 2007 et mai 2008</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longueur de différents types de routes autour du site, distance à la route principale la plus proche, distance à l'autoroute la plus proche</li> <li>• Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, commerciale, etc.), densité de population autour du site, distance au centre-ville, sources de NO<sub>2</sub> autour du site</li> <li>• Altitude et coordonnées du site</li> </ul>
Hystad <i>et al.</i> (184), 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, benzène, éthylbenzène, 1,3-butadiène</li> <li>• 177 (PM<sub>2.5</sub>), 134 (NO<sub>2</sub>) et 53 sites de mesures (benzène, éthylbenzène, 1,3-butadiène) au Canada</li> <li>• Sur chacun des sites, mesures continues sur l'année 2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longueur de différents types de routes autour du site, distance aux différents types de routes les plus proches</li> <li>• Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, commerciale, etc.), longueur et densité du réseau de chemins de fer, densité de population autour du site</li> <li>• Altitude, précipitations, températures</li> <li>• Estimations des niveaux de NO<sub>2</sub> et de PM<sub>2.5</sub> à partir d'images satellitaires</li> </ul>
Franklin <i>et al.</i> (185), 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub></li> <li>• 942 sites de mesures en Californie (États-Unis)</li> <li>• Sur chacun des sites deux campagnes de mesures de deux semaines chacune (une en été, une en hiver) entre 2005 et 2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distance à la route principale la plus proche</li> <li>• Intensité du trafic sur la route principale la plus proche, intensité totale du trafic routier autour du site</li> <li>• Estimation de la pollution atmosphérique d'origine automobile par un modèle de dispersion au niveau du site</li> <li>• Occupation du territoire autour du site (zone résidentielle, industrielle, commerciale, agricole, etc.), densité de population autour du site</li> <li>• Altitude</li> </ul>
Zanobetti <i>et al.</i> (186), 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbone suie</li> <li>• 125 sites de mesures dans la région de Boston (États-Unis)</li> <li>• Sur chacun des sites deux campagnes de mesures continues entre janvier 1999 et août 2004</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensité totale du trafic routier autour du site</li> <li>• Occupation du territoire autour du site, distance de du littoral</li> <li>• Altitude et coordonnées du site, direction du vent, température</li> </ul>

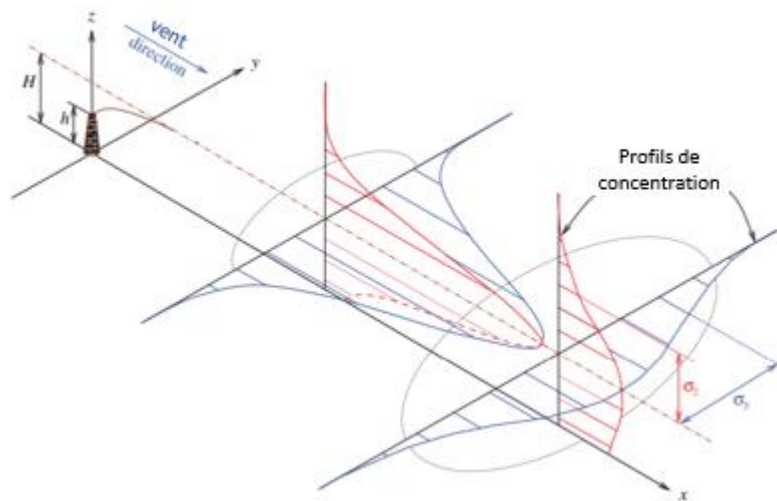
Le nombre de sites de mesures utilisés pour construire les modèles LUR était très variable (de 20 (177) à 942 (185)). Au total, douze modèles estimaient les concentrations en NO<sub>2</sub>, contre trois pour les NO<sub>x</sub> et six pour les PM<sub>2,5</sub>. Les coefficients de détermination R<sup>2</sup> variaient entre 0,51 (174) et 0,90 (173) pour le NO<sub>2</sub>, entre 0,71 (185) et 0,88 (178) pour les NO<sub>x</sub>, tandis que quatre coefficients de détermination R<sup>2</sup> pour les PM<sub>2,5</sub> étaient inférieurs à 0,50 (173,174,178,184). Parmi les autres polluants traceurs de trafic routier considérés par ces études, on trouvait le NO (181,185), le benzène (179,184), le carbone élémentaire attribuable au trafic routier (182) ou encore le carbone suie (186).

La force des modèles LUR est leur bonne résolution spatiale qui permet de fournir des estimations individualisées de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Ces modèles sont peu coûteux et simples à appliquer à de larges échantillons. La concordance entre les concentrations de polluants prédites et mesurées est bonne, notamment pour les NO<sub>x</sub> et le NO<sub>2</sub>. Néanmoins, la dimension temporelle est mal caractérisée par les modèles LUR ; les concentrations de polluants utilisées pour construire ces modèles sont généralement issues de campagnes de mesures courtes (moins de deux semaines) qui peuvent potentiellement être peu représentatives des niveaux annuels de pollution de la zone d'étude, et l'évolution de ces niveaux au fil des années, sur des échelles de temps plus grandes, n'est pas prise en compte.

#### • *Modèles de dispersion des polluants*

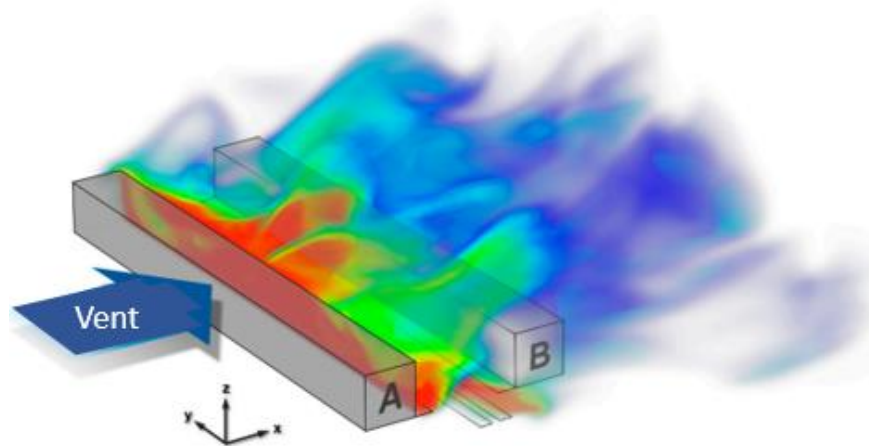
Des modèles de dispersion des polluants permettent également d'évaluer l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Ces modèles reposent sur des équations complexes qui combinent des données relatives à l'émission des polluants puis à leur diffusion dans l'atmosphère. La quantité de polluants émis par le trafic routier résulte de l'intensité du trafic, du type de routes et de véhicules, de la vitesse autorisée, du nombre d'arrêts (panneaux stops, feux tricolores), et est calculée à partir des facteurs d'émissions propres à chaque type de véhicules. Le transport de ces polluants dans l'atmosphère dépend des conditions météorologiques (vitesse et direction du vent, stabilité thermique et mécanique de l'atmosphère, humidité, rayonnements solaires, couverture nuageuse, précipitations, ...) et de la topographie de la surface terrestre (rugosités, obstacles, reliefs). Ces modèles permettent d'estimer les concentrations de polluants attribuables au trafic routier en tout point de la zone d'étude et à n'importe quelle période pour laquelle les données météorologiques sont disponibles.

Il existe plusieurs types de modèles physico-chimiques de dispersion. Différents modèles de panache gaussiens ont été utilisés pour évaluer l'exposition au trafic routier : Airviro dans la cohorte de naissances BAMSE (28,187,188), CALINE4 dans la cohorte de naissances CHS (*Children's Health Study*) (145,163,189,190), AERMOD dans l'étude suédoise de Lindgren *et al.* (157) ou encore le modèle développé par l'Agence environnementale du Japon dans l'étude de Yamazaki *et al.* (153). Ces modèles sont basés sur une description mathématique simplifiée des équations d'advection-diffusion en milieu fluide (ici l'air) pour modéliser, selon une courbe gaussienne (Figure 21), la diffusion des polluants à proximité d'une source ponctuelle et continue (un panache), en fonction des conditions météorologiques (vitesse et direction du vent, stabilité atmosphérique). Les conditions météorologiques sont supposées uniformes dans l'espace et dans le temps. Dans le cadre de la pollution d'origine automobile, les routes sont considérées telles une succession linéaire de sources ponctuelles. Les modèles gaussiens peuvent tenir compte de certains reliefs du paysage comme des collines, mais ne peuvent pas intégrer des aspérités plus fines comme des immeubles, ce qui limite l'utilisation de ces modèles dans des zones urbaines denses.



**Figure 21.** Représentation schématique d'un panache de polluant émis par une source ponctuelle et continue. Le vent souffle dans la direction de l'axe x. Les profils de concentrations horizontaux sont représentés par les courbes gaussiennes en rouge et Les profils de concentrations verticaux sont représentés par les courbes gaussiennes en bleu (d'après Stockie, 2011 (191)).

En conséquence, des modèles non-gaussiens ont été développés afin de modéliser la dispersion des polluants dans des configurations urbaines de types « rues canyon », c'est-à-dire de rues bordées par des séries continues d'immeubles, formant ainsi des « cavités » propices à l'accumulation de polluants, notamment le long des façades abritées du vent (Figure 22). Une adaptation du modèle danois OSPM (*Operational Street Pollution Model*) aux rues canyon (192) a été repris par l'indice ExTra afin d'évaluer l'exposition à la PAA dans la cohorte PARIS (60), car il correspondait particulièrement bien à la configuration urbaine dense de la zone d'étude (Paris et sa petite couronne).



**Figure 22.** Représentation schématique des concentrations de polluants dans une configuration urbaine de rue canyon. Les concentrations les plus fortes sont représentées en rouge, les plus faibles en bleu. Les polluants ont tendance à s'accumuler dans la zone abritée du vent (le long du bloc A) et à se disperser dans la zone exposée au vent (le long du bloc B) (d'après Kristóf et Papp, 2018 (193)).

Dans la cohorte norvégienne OBC (*Oslo Birth Cohort*), un modèle hybride lagrangien/eulérien a été utilisé pour estimer l'exposition à la pollution liée au trafic routier (194). Les modèles eulériens étudient les concentrations de polluants dans chaque cellule d'un réseau de mailles tridimensionnelles découpant l'atmosphère, tandis que les modèles lagrangiens calculent des trajectoires de polluant dans un système de coordonnées lié au mouvement d'une colonne d'air qui suit la trajectoire d'un panache.

Enfin, le modèle STREET est un outil qui permet de modéliser au niveau du sol les immissions dues à la circulation sur un axe routier à partir de différentes données : type de voie, orientation de la rue, pente, densité du trafic routier, pollution de fond, conditions météorologiques locales (195). Ce modèle est très utilisé en France par les AASQA (Associations agréées de la surveillance de la qualité de l'air) pour procéder à des simulations afin d'établir des diagnostics sur la pollution liée au trafic routier.

L'utilisation de modèles de dispersion des polluants nécessite un très grand nombre de données relatives aux intensités du trafic, aux caractéristiques du réseau routier, à la topographie des sites et aux conditions météorologiques, ce qui rend ce travail long et considérable, d'autant plus que l'obtention de ces données peut être compliquée. Cependant, l'articulation de ces modèles autour des émissions de polluants le long des segments routiers les rend très spécifiques de la pollution d'origine automobile. En outre, la résolution spatiale de ces modèles est excellente, avec la possibilité d'estimer les concentrations de polluants à la façade des immeubles grâce aux modèles de type « rue canyon ». Les modèles de dispersion peuvent également modéliser les concentrations de polluants à des échelles de temps très fines (de l'ordre de l'heure si les données d'entrée sont suffisamment précises) et couvrent de larges périodes de temps (plusieurs années si les données d'entrée sont régulièrement mises à jour), ce qui permet d'estimer l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile à plusieurs fenêtres d'expositions.

### **III.3. Associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance**

Depuis les années 1990, un nombre croissant d'études se sont intéressées à l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les différentes pathologies respiratoires/allergiques (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique) durant l'enfance. Ces études se distinguent par une grande hétérogénéité d'un point de vue méthodologique (méthode d'évaluation de l'exposition, fenêtres d'exposition et lieux de vie considérés), ce qui rend difficiles des comparaisons entre elles. Les principaux résultats de ces travaux sont présentés dans cette partie, suivant la pathologie étudiée (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique).

#### **III.3.1. Asthme, symptômes respiratoires et fonction respiratoire chez l'enfant**

Les travaux épidémiologiques étudiant l'association entre l'asthme durant l'enfance et l'exposition à la PAA ont été résumés sous forme de tableaux dans l'Annexe 1 pour l'exposition prénatale/précoce et dans l'Annexe 2 pour l'exposition actuelle/vie entière.

### • Exposition prénatale/précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile

Les résultats des travaux de la littérature étudiant les associations entre l'exposition prénatale/précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la survenue de symptômes évocateurs d'asthme durant la petite enfance ( $\leq 2$  ans) sont discordants. Dans la cohorte espagnole de naissances INMA, les niveaux de  $\text{NO}_2$  et de benzène, estimés par des modèles LUR au domicile durant la grossesse et durant la 1<sup>ère</sup> année de vie, n'étaient pas associés à la prévalence des sifflements à 18 mois (196). Dans les cohortes allemandes de naissances GINI/LISA, la présence de sifflements et de toux sèche nocturne à 1 et 2 ans était étudiée, et seule la toux sèche nocturne à 1 an était associée à l'augmentation d'un intervalle interquartile des niveaux de  $\text{NO}_2$  ( $\nearrow 5,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) estimés au domicile à la naissance par un modèle LUR (odds ratio, OR=1,34 ; IC<sub>95%</sub> [1,00-1,81]) (174). Concernant la survenue de sifflements précoces transitoires dans la petite enfance, celle-ci était associée à l'exposition à la PAA estimée au domicile à la naissance par des modèles LUR dans la cohorte néerlandaise PIAMA (OR=1,13 ; IC<sub>95%</sub> [1,00-1,23] pour une augmentation de  $10,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de  $\text{NO}_2$ ) (197) et dans la cohorte américaine CCAAPS (OR=2,31 ; IC<sub>95%</sub> [1,28-4,15] chez les enfants les plus exposés au carbone suie [ $>75^{\text{ème}}$  percentile]) (198). À l'inverse, dans les cohortes européennes de naissances PARIS (France) (60) et BAMSE (Suède) (187), les sifflements transitoires n'étaient pas associés aux niveaux de  $\text{NO}_x$  durant la 1<sup>ère</sup> année de vie qui étaient modélisés par un modèle physico-chimique de dispersion.

À 4 ans, le diagnostic d'asthme semble être associé à l'exposition précoce au trafic routier dans plusieurs études, et ce quelle que soit la modalité d'évaluation de l'exposition à la PAA utilisée. Dans une étude cas-témoins canadienne, Clark *et al.* (147) ont montré une association entre le diagnostic d'asthme à 3-4 ans et l'augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de  $\text{NO}_2$  durant la grossesse et durant la première année de vie, qu'ils soient estimés par des modèles LUR (OR=1,19 ; IC<sub>95%</sub> [1,05-1,34] et OR=1,13 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,23], respectivement) ou calculés à partir des mesurages des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air (OR=1,10 ; IC<sub>95%</sub> [1,05-1,15] et OR=1,12 ; IC<sub>95%</sub> [1,07-1,17], respectivement). Dans la cohorte PIAMA, les niveaux de  $\text{NO}_2$  ( $\nearrow 10,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), de  $\text{PM}_{2,5}$  ( $\nearrow 3,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de carbone suie ( $\nearrow 0,58 \cdot 10^{-5} \text{m}^{-1}$ ), estimés par des modèles LUR à la naissance, étaient également associés au diagnostic d'asthme (OR=1,28 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,56], OR=1,32 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,69] et OR=1,26 ; IC<sub>95%</sub> [1,02-1,56], respectivement) dans les quatre premières années de vie (197). Les augmentations des niveaux de  $\text{NO}_x$  modélisés par un modèle physico-chimique de dispersion durant la 1<sup>ère</sup> année de vie dans les cohortes PARIS ( $\nearrow 26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et BAMSE ( $\nearrow 46,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) étaient respectivement associées au diagnostic d'asthme à 4 ans (OR=1,15 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,31]) (60) et à l'asthme non-allergique à 4 ans (OR=2,4 ; IC<sub>95%</sub> [1,0-5,6]) (188). En Chine, dans l'étude CCHH, les niveaux de  $\text{NO}_2$  durant la première année de vie, issus des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air, étaient significativement associés au diagnostic d'asthme à 3-6 ans à Changsha (OR=1,55 ; IC<sub>95%</sub> [1,26-1,92] pour une augmentation de  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de  $\text{NO}_2$ ) (167) et à Shanghai (OR=1,90 ; IC<sub>95%</sub> [1,20-3,00] pour une augmentation de  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de  $\text{NO}_2$ ) (164).

Toutefois, la méta-analyse conduite dans cinq cohortes européennes (BAMSE, PIAMA, MAAS, GINI/LISA *North* et GINI/LISA *South*) dans le cadre du programme ESCAPE auprès d'environ 12000 enfants vient contredire ces résultats en ne montrant pas d'associations significatives entre l'exposition à la PAA estimée au domicile à la naissance par des modèles LUR, et la présence d'asthme à 4-5 ans (définie par la présence de deux des trois items suivant : diagnostic d'asthme / sifflements dans les 12 derniers mois / traitement contre l'asthme dans les 12 derniers mois), bien que ces associations aient été significatives au sein de certaines des cohortes étudiées (159). De même, aucune association n'était retrouvée avec la présence d'asthme à 8-10 ans, ce qui nous amène, dans le paragraphe qui suit, à traiter de l'association entre l'exposition prénatale/précoce à la PAA et l'asthme à l'âge « scolaire », c'est-à-dire à partir de 6 ans, lorsque les enfants sont à l'école primaire. Là encore, les résultats sont très contrastés.

À 6 ans, dans les cohortes allemandes GINI/LISA, l'incidence depuis la naissance du diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique n'était pas associée à l'exposition à la PAA au domicile à la naissance (151). Au même âge, ni l'étude suédoise de Lindgren *et al.* (157), ni l'étude coréenne de Kim *et al.* (161), ne montraient des associations entre l'incidence du diagnostic d'asthme et l'exposition précoce à la PAA. Au Canada, quelles que soient les modalités d'évaluation de l'exposition à la PAA (modèle LUR, mesures des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air, distance du domicile à la naissance à la route principale), aucune association significative avec le diagnostic d'asthme à 5-9 ans n'a été retrouvée. Au contraire, toujours au Canada, Lavigne *et al.* (199) rapportaient des associations entre l'incidence du diagnostic d'asthme et une augmentation des niveaux de NO<sub>2</sub> estimés durant la grossesse ( $\nearrow$  16,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et durant la première année de vie ( $\nearrow$  16,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par des modèles LUR (hazard ratio, HR=1,09 ; IC<sub>95%</sub> [1,07-1,12] et HR=1,08 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-1,09], respectivement). Plusieurs autres études montraient également des associations entre les niveaux de polluants traceurs du trafic routier au domicile à la naissance et l'asthme/les sifflements persistants après 6 ans (198,200,201).

Vers 10-12 ans, les cohortes de naissances européennes OBC (150), GINI/LISA (202) et BAMSE (188) ne trouvaient pas d'associations significatives entre l'exposition précoce à la PAA et l'incidence/prévalence de l'asthme, tandis Gerhing *et al.* (203) rapportaient, dans la cohorte néerlandaise PIAMA, une association entre l'incidence depuis la naissance du diagnostic d'asthme et l'augmentation de 16,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub> estimés au domicile à la naissance par un modèle LUR (OR=1,09 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,18]). En France, Zmirou *et al.* (160) montraient une association entre le diagnostic d'asthme entre 4 et 14 ans et l'exposition à la PAA durant les trois premières années de vie, qui était estimée par un indice basé sur l'intensité du trafic sur l'axe routier proche du lieu de vie et la distance du lieu de vie à cet axe (>2<sup>ème</sup> tercile *versus* <1<sup>er</sup> tercile, OR=2,28 ; IC<sub>95%</sub> [1,14-4,56]).

Concernant l'association entre l'exposition prénatale/précoce à la PAA et les volumes et débits de la fonction respiratoire, les résultats sont tout aussi peu consensuels. Dans la cohorte espagnole INMA, l'augmentation de 16,14  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub> durant le second trimestre de grossesse, estimés par un modèle LUR, était associée au VEMS ( $\beta$ =-28,0 mL ; IC<sub>95%</sub> [-52,9 ; -3,2]) et à la CVF ( $\beta$ =-32,8 mL ; IC<sub>95%</sub> [-61,2 ; -4,4]) à 4,5 ans, mais pas au DEP ni au DEM<sub>25-75</sub> (204). À l'inverse, dans la cohorte norvégienne OBC, une augmentation durant la première année de vie de 27,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub> modélisés par un modèle de dispersion était associée à une diminution du DEP ( $\beta$ =-84,4 mL/s ; IC<sub>95%</sub> [-134,8 ; -33,9]) et des débits distaux à 9-10 ans, mais pas à une diminution du VEMS ni de la CVF (205). Dans la cohorte suédoise BAMSE, l'augmentation durant la première année de vie de 7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de PM<sub>10</sub> modélisés par un modèle de dispersion était associée à une diminution du VEMS à 8 ans ( $\beta$ = -59,3mL ; IC<sub>95%</sub> [-113,0 ; -5,6]) (28), tandis que la méta-analyse du programme européen ESCAPE, qui comprenait d'ailleurs les données de la cohorte BAMSE, ne montrait pas d'associations significatives entre les paramètres de la fonction respiratoire à 6-8 ans et l'exposition à la PAA modélisée par LUR à l'adresse du domicile à la naissance (27).

Enfin, l'étude des potentiels facteurs modificateurs semblait indiquer un effet plus prononcé de l'exposition précoce à la PAA chez les enfants possédant un terrain allergique : ceux avec des antécédents parentaux d'allergie (60,206), ceux avec d'autres maladies allergiques (149) et ceux avec des tests cutanés allergologiques positifs (160). Certains travaux trouvaient des associations plus fortes chez les filles (147,187), d'autres chez les garçons (60,199,206).

D'autres potentiels facteurs modificateurs étaient moins étudiés ; l'effet de la PAA semblait plus fort chez les enfants dont la mère avait fumé durant la grossesse (199) et pour lesquels des événements familiaux stressants étaient survenus durant la petite enfance (60).

### ● *Exposition actuelle/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile*

La littérature au sujet de l'association entre l'exposition actuelle/vie entière à la PAA et l'asthme fait état de résultats très disparates.

La plupart des travaux épidémiologiques menés en Europe ne trouvaient pas d'associations significatives entre l'exposition actuelle/vie entière à la PAA et les symptômes/diagnostics d'asthme durant l'enfance (150,152,156,157,160,188,207), comme notamment la méta-analyse conduite par Mölter *et al.* (159) dans le cadre du programme ESCAPE, dans laquelle les niveaux de polluants traceurs du trafic routier, estimés à 4 ans et à 8 ans au domicile par des modèles LUR, n'étaient pas associés à l'asthme, ni à 4 ans ni à 8 ans. Dans les cohortes allemandes multicentriques GINI/LISA, une étude menée parmi les enfants vivant dans la région de Munich montrait qu'une augmentation de  $0,2 \cdot 10^{-5} \text{m}^{-1}$  des niveaux de carbone suie, estimés au domicile à chaque date de point par un modèle LUR, était significativement associée au diagnostic de bronchite asthmatiforme/spastique/obstructive jusqu'à 6 ans (OR=1,56 ; IC<sub>95%</sub> [1,03-2,37]) (146), tandis qu'une autre étude, toujours dans les cohortes GINI/LISA, conduite dans la région plus rurale de Wesel en Rhénanie-du-Nord-Westphalie, ne rapportait pas d'associations significatives avec les niveaux de carbone suie (151). Dans une étude italienne, Rosenlund *et al.* (158) ont rapporté une association entre les sifflements persistants jusqu'à 9-14 ans et la fréquence du trafic routier chargé autour du domicile (souvent *versus* rarement, OR=1,84 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-3,36]), mais ne trouvaient pas d'associations significatives entre les niveaux de NO<sub>2</sub>, estimés au domicile actuel par un modèle LUR, et les sifflements ni le diagnostic de l'asthme à 9-14 ans. Enfin, une étude néerlandaise (203), une étude française (169) et deux études allemandes (154,166) ont rapporté des associations significatives avec les symptômes/diagnostics d'asthme en considérant respectivement l'exposition à la PAA estimée par des modèles LUR au domicile actuel, l'exposition actuelle issue de campagnes de mesurages à l'école, l'exposition approchée par l'intensité du trafic routier autour de l'école, et l'exposition issue de campagnes de mesurages simultanément à l'école et au domicile actuels.

L'effet de l'exposition cumulée sur l'incidence du diagnostic d'asthme a été particulièrement étudié par les études épidémiologiques nord-américaines *via* des régressions de Cox. Au Canada, Lavigne *et al.* (199) ont estimé les niveaux de PM<sub>2,5</sub> durant les six premières années de vie par imagerie satellitaire, et les niveaux de NO<sub>2</sub> au domicile sur cette même période par un modèle LUR. Les niveaux de PM<sub>2,5</sub> ( $\nearrow$  3,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) étaient significativement associés à l'incidence du diagnostic d'asthme depuis la naissance (HR=1,0 ; IC<sub>95%</sub> [1,0-1,1]), mais pas les niveaux de NO<sub>2</sub>. Dans la cohorte américaine de naissances CCAAPS, qui n'inclut que des nouveau-nés avec des antécédents parentaux d'atopie, les niveaux de carbone suie, estimés par un modèle LUR et cumulés sur différents lieux de vie de l'enfant (domicile(s), lieu(x) de garde, école(s)) jusqu'au diagnostic de l'asthme, n'étaient pas significativement associés à l'incidence de ce diagnostic (198), même si ces niveaux cumulés entre 0 et 7 ans étaient significativement associés à la présence d'un asthme (symptômes d'asthme combinés à une hyperréactivité bronchique) à 7 ans (OR=1,8 ; IC<sub>95%</sub> [1,0-3,4]) (208). Toujours aux États-Unis, dans la cohorte CHS, une augmentation de 40,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>x</sub>, estimés par un modèle de dispersion au domicile durant les 3 ans du suivi, était cette fois-ci associée à l'incidence du diagnostic d'asthme à 8-12 ans (HR=1,31 ; IC<sub>95%</sub> [1,07-1,61]) (163,190). Dans une cohorte québécoise de naissances, une augmentation de 9,9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub> estimés par un modèle LUR jusqu'à la survenue de l'asthme, ainsi qu'une augmentation de 6,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux d'ozone issus des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air et de 6,53  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de PM<sub>2,5</sub> obtenus par imagerie satellitaire sur cette même période, étaient associés à l'incidence de diagnostic d'asthme depuis la naissance jusqu'à 12 ans (HR=1,07 ; IC<sub>95%</sub> [1,05-1,09], HR=1,13 ; IC<sub>95%</sub> [1,11-1,14] et HR=1,32 ; IC<sub>95%</sub> [1,31-1,33], respectivement).

Les autres études nord-américaines ne montraient quasiment pas d'effet de l'exposition postnatale à long-terme à la PAA sur les sifflements/diagnostics d'asthme. Patel *et al.* (148) ont considéré plusieurs indicateurs de la densité du trafic routier au domicile durant l'enfance (distance à l'autoroute, intensité du trafic routier autour du domicile, nombre de carrefours autour du domicile, nombre d'arrêts de bus autour du domicile), et seule l'augmentation d'un intervalle interquartile du nombre de carrefours autour du logement était associée à la présence de sifflements entre 0 et 5 ans (OR=1,26 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,57]), mais pas au diagnostic d'asthme sur cette même période. Cakmak *et al.* (155) n'ont pas rapporté d'associations significatives entre le diagnostic d'asthme et l'exposition à la PAA à 9-11 ans, en s'appuyant là aussi sur l'intensité du trafic routier autour du domicile.

Parmi les études asiatiques, seule une étude japonaise a eu recours à la modélisation pour estimer l'exposition à la PAA. Yamazaki *et al.* (153) ont montré une association entre l'incidence de l'asthme entre 6-9 ans et 10-12 ans et les niveaux de carbone suie ( $\nearrow$  0,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) estimés durant cette période au domicile et à l'école par un modèle de dispersion (OR=1,07 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,14]). Il est intéressant de noter que cette association n'était pas retrouvée en considérant la distance entre l'adresse du domicile et la route principale pour estimer l'exposition à la PAA.

Les autres études asiatiques se sont basées sur des mesures des polluants traceurs du trafic routier. Dans une cohorte japonaise, il a également été rapporté une association entre l'incidence de l'asthme entre 6 et 12 ans et les niveaux de NO<sub>2</sub> ( $\nearrow$  45,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) mesurés devant l'école durant cette période (OR=3,62 ; IC<sub>95%</sub> [1,11-11,87]) (144). Dans cette même étude, la distance du domicile actuel à la route principale n'était pas associée à l'incidence de l'asthme (209). En Chine, dans l'étude CCHH, les niveaux de NO<sub>2</sub> durant la vie entière, issus des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air, étaient significativement associés au diagnostic d'asthme à 3-6 ans à Changsha (OR=1,38 ; IC<sub>95%</sub> [1,02-1,85] pour une augmentation de 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub>) (168) et à Shanghai (OR=1,54 ; IC<sub>95%</sub> [1,02-2,34] pour une augmentation de 12  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub>) (164). À Taiwan, les augmentations des niveaux de PM<sub>2,5</sub> ( $\nearrow$  29,07  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), de PM<sub>10</sub> ( $\nearrow$  48,32  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de CO ( $\nearrow$  0,53 ppm), issus des mesures depuis la naissance des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air situées à proximité des écoles, étaient associées à l'asthme à 4-7 ans (OR=1,45 ; IC<sub>95%</sub> [1,07-1,97], OR=1,39 ; IC<sub>95%</sub> [1,03-1,87] et OR=1,36 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,83], respectivement) (162). Au contraire, les niveaux mesurés de ces polluants durant l'année actuelle n'étaient pas associés à l'asthme à 6-7 ans dans l'étude coréenne de Kim *et al.* (161).

Concernant l'association entre l'exposition actuelle/vie entière à la PAA et les volumes et débits de la fonction respiratoire, les résultats de la littérature tendent à montrer une association, même s'il demeure une incertitude sur les volumes ou débits respiratoires impactés. Dans la méta-analyse du programme européen ESCAPE, l'augmentation de 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>x</sub> estimés à l'adresse actuelle par un modèle LUR était associée à une diminution du VEMS ( $\beta$ =-0,82 % ; IC<sub>95%</sub> [-1,52 ; -0,11]), de la CVF ( $\beta$ =-1,93 % ; IC<sub>95%</sub> [-3,42 ; -0,41]) et du DEP ( $\beta$ =-0,82 % ; IC<sub>95%</sub> [-1,69 ; 0,05]) à 6-8 ans (27). Cependant, dans la cohorte suédoise BAMSE, les niveaux de polluants traceurs du trafic routier, modélisés par un modèle de dispersion des polluants entre 1 et 4 ans et entre 4 et 8 ans, n'étaient associés ni au VEMS ni à la CVF à 8 ans (28). Dans la cohorte norvégienne OBC, les niveaux de NO<sub>2</sub>, également modélisés sur la vie entière par un modèle de dispersion, n'étaient pas non plus associés au VEMS ni à la CVF à 9-10 ans (205). Par contre, l'augmentation de ces niveaux ( $\nearrow$  19,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) était reliée à une diminution du DEP ( $\beta$ =-79,2 mL/s ; IC<sub>95%</sub> [-127,9 ; -30,5]) et des débits distaux. En Italie, Rosenlund *et al.* (158) ont aussi montré une association des niveaux de NO<sub>2</sub> ( $\nearrow$  10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) estimés au domicile actuel par un modèle LUR avec le DEP ( $\beta$ =-85 mL/s ; IC<sub>95%</sub> [-135 ; -35]) et le DEM<sub>25-75</sub> ( $\beta$ =-62 mL/s ; IC<sub>95%</sub> [-102 ; -21]) à 9-14 ans, ainsi qu'avec le rapport VEMS/CVF ( $\beta$ =-0,62 % ; IC<sub>95%</sub> [-1,05 ; -0,19]). Dans la cohorte néerlandaise PIAMA, l'augmentation de 8,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub> estimés au domicile actuel par un modèle LUR était associée à un abaissement



du VEMS ( $\beta=-1,5\%$  ; IC<sub>95%</sub> [-2,5 ; -0,5]) et de la CVF ( $\beta=-1,1\%$  ; IC<sub>95%</sub> [-2,0 ; -0,1]) à 12 ans (203). Enfin, l'augmentation de 32,0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub> estimés au domicile par un modèle LUR était associée à un abaissement du VEMS ( $\beta=-1,10\%$  ; IC<sub>95%</sub> [-2,19 ; -0,01]) et de la CVF ( $\beta=-1,56\%$  ; IC<sub>95%</sub> [-2,62 ; -0,49]) à 9-13 ans dans la cohorte américaine CHS (210).

Tandis que l'exposition précoce à la PAA semblait davantage jouer chez les enfants possédant un terrain allergique, le sens de l'interaction avec le statut allergique de l'enfant est moins clair concernant l'exposition actuelle/vie entière. En effet, si Dell *et al.* (149) ne rapportaient des associations significatives avec l'asthme que chez les enfants atteints d'autres maladies allergiques, McConnell *et al.* (145) montraient des associations entre l'exposition à la PAA et l'asthme plus fortes chez les enfants sans antécédents parentaux d'allergies ou sans autres symptômes allergiques. De même, Hirsch *et al.* (166) ne trouvaient des associations entre les niveaux de polluants traceurs du trafic routier et le diagnostic d'asthme que chez les enfants non-atopiques. Enfin, quelques travaux suggéraient des effets plus importants chez les filles (145,158), chez les enfants exposés à la fumée de tabac environnementale durant la grossesse et l'enfance (158,207) et chez les enfants ayant grandi dans un contexte familial défavorisé/stressant (190).

### III.3.2. Dermatite atopique chez l'enfant

Les études épidémiologiques traitant de l'association entre la dermatite atopique chez l'enfant et l'exposition à la PAA ont été résumées sous forme de tableaux dans l'Annexe 3 pour l'exposition prénatale/précoce et dans l'Annexe 4 pour l'exposition actuelle/vie entière.

#### • *Exposition prénatale/précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile*

Dans l'étude chinoise CCHH, Deng *et al.* (206) ont montré une association significative entre les niveaux de NO<sub>2</sub> durant la grossesse ( $\nearrow 12\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), issus des mesurages des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air, et le diagnostic de dermatite atopique à 3-6 ans. Cependant, cette association semblait être très peu robuste, puisqu'une autre publication de la même équipe ne rapportait pas d'effet significatif, dans le même échantillon, entre les mêmes niveaux de NO<sub>2</sub> et le diagnostic de dermatite atopique, avec un ajustement du modèle de régression logistique légèrement différent (168). Toutes les autres études sur le sujet n'ont pas trouvé d'association significative entre l'exposition prénatale/précoce à la PAA et les symptômes/diagnostics de dermatite atopique (151,161,196,197,211).

#### • *Exposition actuelle/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile*

Concernant l'exposition postnatale à plus long terme, les résultats rapportés dans les travaux épidémiologiques sont très contrastés, et demeurent tout aussi peu nombreux.

Dans la cohorte allemande multicentrique GINI/LISA, le diagnostic de dermatite atopique chez des enfants de 6 ans était significativement associé à une augmentation de 6,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux de NO<sub>2</sub>, estimés au domicile à chaque date de point par un modèle LUR, dans la région de Munich (OR=1,18 ; IC<sub>95%</sub> [1,00-1,39]) (146), et à une augmentation de 0,2.10<sup>-5</sup>m<sup>-1</sup> des niveaux de carbone suie, estimés au domicile sur la totalité du suivi par un modèle LUR, dans la région plus rurale de Wesel en Rhénanie-du-Nord-Westphalie (OR=1,69 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-2,75]) (151). En France, Annesi-Maesano *et al.* (169) ont montré une association des niveaux de NO<sub>2</sub> mesurés dans la cour d'école avec la présence de signes évocateurs de dermatite atopique le jour de l'examen clinique à 10 ans ( $>$ médiane : OR=2,40 ; IC<sub>95%</sub> [1,95-2,96]), mais

pas avec la présence de symptômes de dermatite atopique sur les 12 derniers mois. Au Pays-Bas, Janssen *et al.* (156) ont estimé l'exposition à la PAA à 7-12 ans par le biais d'un grand nombre d'indicateurs (intensité du trafic routier à proximité de l'école, distance de l'école à la route principale, distance du domicile à la route principale, mesures de polluants devant les écoles) et seule l'intensité du trafic de poids lourds autour de l'école ( $\nearrow$  17 136 poids lourds/semaine) était associée aux symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois (OR=2,65 ; IC<sub>95%</sub> [1,20-5,85]), mais pas au diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 7-12 ans.

Enfin, dans les études asiatiques, Deng *et al.* (168) et Wang *et al.* (162) ne trouvaient pas d'associations significatives entre le diagnostic de dermatite atopique et les niveaux de polluants traceurs du trafic routier issus des mesures, sur tout le suivi, des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air. En Corée du Sud, Kim *et al.* (161) ont trouvé une association de la dermatite atopique à 6-7 ans avec l'augmentation de 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux actuels de CO mesurés par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air (OR=8,11 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-62,12]), mais pas avec les mesurages par ces mêmes stations des niveaux de PM<sub>10</sub>, de NO<sub>2</sub> ou d'ozone.

Plusieurs de ces travaux épidémiologiques ont rapporté des associations plus fortes entre la dermatite atopique et l'exposition actuelle/vie entière à la PAA chez les enfants possédant un terrain allergique (antécédents parentaux d'allergies, sensibilisation allergénique) (151,156).

### III.3.3. Rhinite allergique chez l'enfant

Les études épidémiologiques portant sur l'association entre la rhinite allergique durant l'enfance et l'exposition à la PAA sont récapitulées dans les tableaux de l'Annexe 5 (exposition prénatale/précoce) et de l'Annexe 6 (exposition actuelle/vie entière).

#### • *Exposition prénatale/précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile*

Tôt dans l'enfance, dans les cohortes allemandes de naissances GINI/LISA, les niveaux de PM<sub>2,5</sub> ( $\nearrow$  5,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de carbone suie ( $\nearrow$  0,22.10<sup>-5</sup>m<sup>-1</sup>), estimés au domicile à la naissance par des modèles LUR, étaient associés aux symptômes évocateurs de rhinite allergique à 1 an (OR=1,16 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,34] et OR=1,19 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,36], respectivement) et à 2 ans (OR=1,30 ; IC<sub>95%</sub> [1,03-1,65] et OR=1,27 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,56], respectivement) (174). À l'inverse, dans la cohorte française de naissances PARIS, les niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés par un modèle de dispersion n'étaient pas associés, dans l'échantillon total, aux symptômes de rhinite entre 0 et 4 ans (60).

Toujours dans les cohortes GINI/LISA, mais plus tard dans le suivi des enfants, les niveaux de polluants traceurs du trafic routier, estimés au domicile à la naissance par des modèles LUR, n'étaient cette fois-ci pas associés à l'incidence du diagnostic de rhume des foins entre 0 et 6 ans (151), et semblaient même avoir un effet protecteur sur le diagnostic de rhinite allergique sur les dix premières années de vie (202). Au contraire, dans la cohorte néerlandaise de naissances PIAMA, une augmentation des niveaux de NO<sub>2</sub>, estimés au domicile à la naissance par des modèles LUR, était associée aux symptômes évocateurs de rhinite entre 0 et 8 ans ( $\nearrow$  10,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , OR=1,11 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,21]) (211) et au diagnostic de rhume des foins entre 0 et 12 ans ( $\nearrow$  8,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , OR=1,15 ; IC<sub>95%</sub> [1,00-1,32]) (203).

Dans l'étude chinoise CCHH, les niveaux de NO<sub>2</sub> ( $\nearrow$  20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), estimés par un modèle LUR durant la grossesse et durant la première année de vie, sont associés au diagnostic de rhinite allergique à 3-6 ans (OR=1,73 ; IC<sub>95%</sub> [1,26-2,38] et OR=1,73 ; IC<sub>95%</sub> [1,32-2,27], respectivement) (164). En Corée du Sud,

Kim *et al.* (161) ont trouvé une association du diagnostic de rhinite allergique à 6-7 ans avec l'augmentation de 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  des niveaux actuels de CO mesurés par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air (OR=8,11 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-62,12]), mais pas avec les mesurages par ces mêmes stations des niveaux de PM<sub>10</sub>, de NO<sub>2</sub> ou d'ozone.

Concernant les facteurs modificateurs des associations entre l'exposition prénatale/précoce à la PAA et la rhinite allergique, les effets semblaient plus forts chez les garçons (60,212), chez les enfants avec des antécédents parentaux d'allergies (60,206,212), et chez les enfants ayant connu un contexte familial stressant durant la petite enfance (60).

#### ● **Exposition actuelle/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile**

Les résultats tirés des quelques études épidémiologiques traitant de l'exposition actuelle/vie entière à la PAA sont tout aussi discordants que ceux tirés des études portant sur l'exposition prénatale/précoce.

Dans la cohorte allemande multicentrique GINI/LISA, l'étude menée parmi les enfants vivant dans la région de Munich montrait qu'une augmentation de 0,2.10<sup>-5</sup>m<sup>-1</sup> des niveaux de carbone suie, estimés au domicile à chaque date de point par un modèle LUR, était significativement associée au diagnostic de rhume des foins entre 0 et 6 ans (OR=1,59 ; IC<sub>95%</sub> [1,11-2,27]) (146), contrairement à l'étude conduite dans la région plus rurale de Wesel en Rhénanie-du-Nord-Westphalie (151). Aux Pays-Bas, Janssen *et al.* (156) ont montré une association entre les niveaux de NO<sub>2</sub> ( $\nearrow$  17,6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) mesurés devant les écoles et le diagnostic de rhume des foins à 7-12 ans (OR=2,28 ; IC<sub>95%</sub> [1,13-4,57]). Toujours aux Pays-Bas, dans la cohorte de naissances PIAMA, une augmentation des niveaux de NO<sub>2</sub>, estimés au domicile actuel par des modèles LUR, n'était, au contraire, pas associée au diagnostic de rhume des foins entre 0 et 12 ans (203). Les autres études européennes sur l'association entre la rhinite allergique chez l'enfant et l'exposition actuelle/vie entière à la PAA ne trouvaient pas d'associations significatives (154,158,169).

Dans l'étude chinoise CCHH, les niveaux de NO<sub>2</sub> et de PM<sub>10</sub>, issus des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air, étaient associés au diagnostic de rhinite allergique à 3-6 ans (164,168,212). À Taiwan, l'augmentation depuis la naissance des niveaux de PM<sub>2,5</sub> ( $\nearrow$  29,07  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), également issus de mesures des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air, était associée à la rhinite allergique à 4-7 ans (OR=1,54 ; IC<sub>95%</sub> [1,03-1,32]) (162). En Corée du Sud, Kim *et al.* (161) ne trouvaient quant à eux pas d'associations entre la rhinite allergique à 6-7 ans et les niveaux actuels de polluants traceurs du trafic routier mesurés par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air.

L'étude des potentiels facteurs modificateurs de ces associations s'est révélée peu concluante, seul un effet plus fort chez les garçons étant rapporté dans l'étude CCHH (212).

Au total, les résultats des études portant sur l'impact de la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les pathologies respiratoires/allergiques sont discordants malgré l'utilisation de variables sanitaires standardisées. Certaines études montrent une association entre cette pollution et l'asthme (60,147,153,163,187,188,190,197,199,201,211), d'autres non (150,157,159,202). Cette discordance peut être expliquée par la grande variété dans les méthodes d'évaluation de l'exposition à la PAA, ainsi que par les disparités géographiques qui existent en termes de niveaux de pollution atmosphérique.

Néanmoins, plusieurs travaux s'accordent sur le fait qu'une exposition précoce, estimée au domicile à la naissance ou durant la première année de vie, semble être associée à la prévalence et l'incidence de l'asthme durant la première moitié de l'enfance, jusqu'à environ 6 ans (60,187,197,199,211). Plusieurs études rapportent un effet d'une exposition chronique à la pollution liée au trafic routier, notamment sur la période vie entière/actuelle, sur la fonction respiratoire durant l'enfance (28,158,203,204,210), bien que cela ne se traduise pas toujours par un effet sur la symptomatologie respiratoire (27,150).

L'hétérogénéité de ces résultats pourrait également être due au fait que tous les enfants ne sont pas égaux face à l'exposition à la PAA. Les enfants les plus vulnérables à la PAA semblent être les garçons (28,60) et ceux possédant un terrain allergique (28,60,149,200,208), même si les résultats de la cohorte américaine CHS montrait un effet plus fort chez les filles et chez les enfants sans antécédents parentaux d'asthme (145). Le fait de grandir dans un environnement familial défavorisé/stressant pourrait également augmenter la vulnérabilité à la pollution atmosphérique d'origine automobile (60,190).

La littérature est bien moins abondante concernant la rhinite allergique et la dermatite atopique, mais les résultats sont tout aussi hétérogènes. Il est donc encore complexe de bien caractériser et quantifier le rôle de la pollution liée au trafic routier sur le développement des pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance, et de distinguer clairement des fenêtres d'exposition cruciales dans l'apparition de telles maladies.



# **OBJECTIFS DE LA THÈSE**



Dans ce contexte où l'histoire naturelle des pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance est encore mal appréhendée, et où la littérature portant sur l'association entre l'exposition à la PAA et ces pathologies fait état de résultats contrastés, ce travail de thèse vise à :

- Identifier et caractériser des profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques durant l'enfance dans la cohorte PARIS,
- Estimer, chez les enfants de la cohorte PARIS, l'exposition à la PAA à différentes fenêtres d'exposition (prénatale, postnatale précoce, postnatale « vie entière »),
- Étudier l'impact de l'exposition à la PAA à ces différentes périodes sur la fonction respiratoire à 8-9 ans et sur l'incidence et la prévalence des pathologies respiratoires/allergiques au cours des 8-9 premières années de vie dans la cohorte PARIS.





# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**



Dans un premier temps, la cohorte de naissances PARIS et la population d'étude qui la compose seront présentées. Le suivi sanitaire et environnemental des participants dans la cohorte PARIS sera ensuite décrit, en s'attardant sur la modélisation de l'exposition à la PAA. Enfin, l'exploitation statistique des données recueillies sera détaillée.

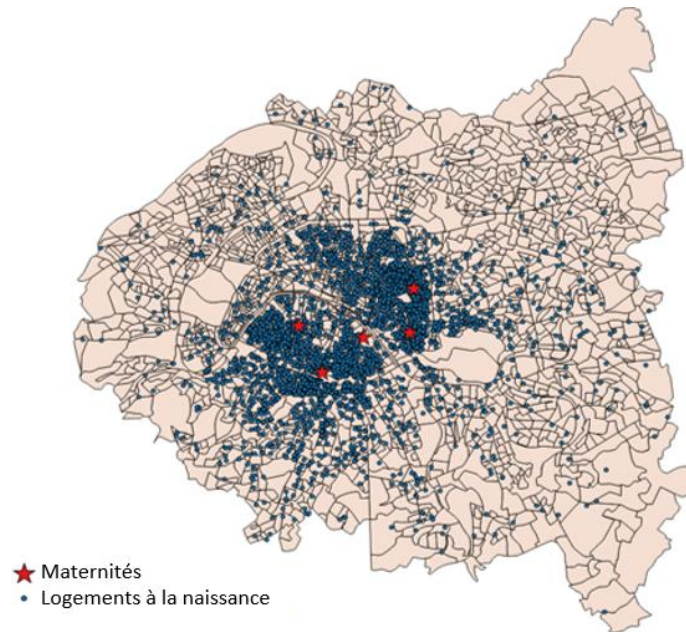
## **I. Présentation générale de la cohorte de naissances PARIS**

La cohorte PARIS est une cohorte de naissances prospective menée en population générale, qui a été mise en place afin de documenter l'évolution de la santé respiratoire et allergique de nouveau-nés franciliens, ainsi que l'évolution de leur mode/cadre de vie. Les objectifs de la cohorte PARIS sont de décrire l'histoire naturelle des manifestations respiratoires et allergiques au cours de l'enfance et de l'adolescence, d'étudier l'incidence des pathologies allergiques telles que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique, et d'explorer les relations entre ces manifestations/pathologies et le mode/cadre de vie des participants, notamment les expositions aux polluants intérieurs et à la pollution atmosphérique d'origine automobile (213).

La cohorte PARIS est gérée conjointement par l'équipe HERA (*Health Environmental Risk Assessment*) - Inserm UMR 1153 – CRESS (anciennement EA 4064 – Épidémiologie environnementale : Impact sanitaire des pollutions), à l'Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, et par la Cellule cohorte de la Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé (DASES) de la Mairie de Paris. La cohorte PARIS fait partie des 14 cohortes du programme de recherche européen MeDALL et a rejoint en juin 2009 le réseau européen d'excellence GA<sup>2</sup>LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*) qui regroupe les équipes de recherche et les institutions médicales dans le domaine de l'allergologie et de l'asthme.

### **I.1. Population d'étude**

Le recrutement des nouveau-nés inclus dans la cohorte PARIS s'est déroulé entre février 2003 et juin 2006 dans cinq des vingt maternités parisiennes : quatre appartenant à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) (La Pitié-Salpêtrière, Necker, Rothschild et Tenon) et une hors AP-HP (l'institut Mutualiste Montsouris). Ces établissements hospitaliers, pour lesquels plus de 1000 naissances par an étaient enregistrées, accueillait des femmes enceintes provenant de Paris ou de sa petite couronne (Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis et Val-de-Marne), ce qui correspondait à la zone d'étude. Les nouveau-nés étaient recrutés en *post-partum* lors du séjour de la mère et de l'enfant dans les services de suite de couche, et devaient satisfaire au préalable à des critères d'éligibilité médicaux et sociodémographiques (213).



**Figure 23.** Localisation des maternités de recrutement (étoiles rouges) et des logements à la naissance des enfants inclus dans la cohorte PARIS (points bleus) dans la petite couronne parisienne.

### I.1.1. Critères médicaux d'éligibilité

Afin d'être recrutés, les nouveau-nés devaient remplir plusieurs critères médicaux, définissant des nourrissons « bien portants » et rappelés ci-dessous :

- naissance à terme (entre 37 et 42 semaines d'aménorrhée),
- poids de naissance compris entre les 10<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles des courbes de croissance de Mamelle (214),
- pas de malformations ni de pathologies chroniques (VIH, toxoplasmose, ...) nécessitant un traitement à long terme,
- pas de pathologie respiratoire impliquant une prise en charge particulière dès la naissance,
- pas de réanimation ou d'intubation dans les services de suite de couches
- score d'Apgar égal à 10/10 à la cinquième minute.

Une grossesse multiple, ou une grossesse non suivie (moins de trois visites prénatales à partir du sixième mois) étaient des critères d'exclusion, tout comme le signalement dans le dossier médical de la mère de problème d'alcoolisme ou de toxicomanie.

### I.1.2. Critères sociodémographiques d'éligibilité

Les parents de l'enfant devaient vivre à Paris ou en petite couronne et ne pas avoir de projet ferme de déménagement en dehors de cette zone, dans les deux années suivant la naissance. En effet, l'évaluation de la qualité de l'air extérieur se basant sur les données du réseau de surveillance de la qualité de l'air en Île-

de-France Airparif, il était nécessaire d'inclure des nouveau-nés vivant dans des zones bien couvertes par les stations de ce réseau. Les mères devaient également être majeures et l'un des deux parents devait avoir une maîtrise suffisante du français afin de pouvoir correctement renseigner les auto-questionnaires tout le long du suivi des enfants.

### **I.1.3. Modalités de recrutement**

Lors de l'une des dernières consultations prénatales, une lettre d'information sur l'étude était remise aux femmes enceintes dans les maternités. Un pharmacien « enquêteur » examinait ensuite les dossiers à la maternité, puis un entretien avec la mère qui venait d'accoucher était organisé pour les nouveau-nés *a priori* éligibles, dans le but d'exposer le contenu de l'étude, de confirmer l'éligibilité, de répondre aux éventuelles questions et d'obtenir le consentement écrit du (ou des) titulaire(s) de l'autorité parentale. Lorsque la mère acceptait de prendre part à l'étude, une fiche d'inclusion mentionnant les coordonnées postales et téléphoniques des parents (ainsi que celles de proches de la famille afin de limiter le risque de perdus de vue), leurs niveaux d'étude, leurs professions et leurs antécédents personnels d'asthme et d'allergies était renseignée en compagnie du pharmacien. Un auto-questionnaire était ensuite transmis à la mère afin qu'elle y note les informations relatives au suivi médical de sa grossesse, à son exposition au tabac durant cette période (tabagisme actif et passif), à sa consommation médicamenteuse et au déroulement de l'accouchement (accouchement par voie basse ou césarienne, éventuelles complications). Le nouveau-né était inclus dans la cohorte une fois le questionnaire dûment complété.

### **I.1.4. Bilan de l'inclusion et participation**

Durant la période d'inclusion, 63 % des parents dont les nouveau-nés étaient éligibles ont accepté de participer à l'étude. Parmi les 4177 enfants ainsi recrutés, 337 n'ont pu être inclus, leurs parents n'ayant pas donné suite. Finalement, la cohorte PARIS est constituée de 3 840 nouveau-nés à l'inclusion. Il y a actuellement encore un peu plus de 2400 enfants dans la file active de l'étude (63,9 %).

## **I.2. Suivi longitudinal**

Le suivi des enfants de la cohorte PARIS repose sur le recueil régulier de données sanitaires, environnementales et comportementales. Ces données sont notamment relatives à la symptomatologie respiratoire/allergique des enfants, à leurs expositions aux pollutions aussi bien intérieures qu'extérieures aux locaux et à l'évolution de leur mode et cadre de vie.

Après la sortie de la maternité, le suivi des enfants inclus dans la cohorte PARIS est basé sur des auto-questionnaires adressés régulièrement par courrier aux dates de point suivantes : tous les trois mois la première année, tous les six mois la deuxième année, une fois par an entre 2 et 6 ans, puis à 8-9 ans (Figure 24). Des relances postales ou téléphoniques sont effectuées, si nécessaire, par la cellule cohorte de la Mairie de Paris qui s'occupe de la logistique de l'étude. De plus, deux bilans clinico-biologiques ont été réalisés à 18 mois et à 8-9 ans.



Figure 24. Calendrier du suivi longitudinal de la cohorte PARIS.

### I.2.1. Suivi sanitaire

Le suivi sanitaire repose sur les auto-questionnaires administrés régulièrement et les deux bilans clinico-biologiques.

#### • Auto-questionnaires

Les auto-questionnaires de santé ont été adressés aux parents aux âges de 1, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois et 3, 4, 5, 6 et 8-9 ans. Ils sont composés de questions reprenant la partie sanitaire française du questionnaire ISAAC. Ces questions sont standardisées et utilisées par les 14 cohortes européennes de naissances du consortium MeDALL (215). Les auto-questionnaires permettent d'obtenir des informations détaillées sur les symptômes évocateurs d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique, mais également sur les données anthropométriques (taille, poids) de l'enfant et sur les données relatives aux maladies infantiles et/ou infectieuses (varicelle, rougeole, otite, bronchite, bronchiolite, ...), aux consultations/hospitalisations et aux vaccinations de l'enfant.

#### • Bilans clinico-biologiques

Deux bilans de santé standardisés et gratuits ont été proposés à 18 mois et à 8-9 ans. Le bilan de 18 mois a été réalisé au Centre des examens de santé de l'enfant de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Paris et au Centre Médico-Social Saint-Marcel de la Mairie de Paris, tandis que le bilan à 8-9 ans a été effectué dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) de l'Hôpital Armand-Trousseau et dans le service de Pneumo-pédiatrie et le Centre d'Investigation Clinique (CIC) de l'Hôpital Necker-Enfants Malades. Les deux bilans comportaient un entretien des parents avec un pédiatre, un examen clinique de l'enfant par ce dernier et une prise de sang dans l'optique d'évaluer l'atopie *via* le dosage sérologique des IgE totales et spécifiques. À 8-9 ans, les volumes et débits respiratoires, ainsi que la FeNO, ont été mesurés, et des tests cutanés allergologiques ont été réalisés, sous réserve de l'accord des parents. À l'issue de ces bilans, il a été constitué une sérothèque/plasmathèque et une DNAtèque. Le cahier d'observation du bilan de 8-9 ans est présenté en Annexe 7.

Le bilan clinico-biologique de 18 mois a inclus 2012 enfants, tandis que 1080 enfants ont participé à celui de 8-9 ans. Une troisième campagne de bilans clinico-biologiques, à l'âge de 15 ans, est actuellement en cours.

### **I.2.2. Suivi environnemental et comportemental**

Les premières données relatives au cadre et au mode de vie de l'enfant (tabagisme durant la grossesse, catégorie socio-professionnelle des parents, parité) ont été obtenues auprès de la mère, par interrogatoire à la maternité et par téléphone lorsque l'enfant avait un mois, puis par auto-questionnaires par la suite, à la même périodicité que pour le suivi sanitaire. Les questions du suivi environnemental et comportemental ont été mises en place à partir des questionnaires ISAAC (216) et ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) (217) et de l'étude bibliographique des facteurs environnementaux associés à la survenue d'asthme et d'allergie chez l'enfant. Ils sont composés de questions relatives au type de domicile, aux modalités de chauffage et de cuisson des aliments, à la nature des revêtements aux sols et aux murs, à la literie, à la conduite de travaux de rénovation, aux activités de bricolage, à la consommation de tabac au domicile, à la présence d'animaux, à l'allaitement au mode de garde/scolarisation et aux activités de l'enfant. Les éventuels changements du statut marital/professionnel des parents sont également notés.

De plus, lorsque la famille déménageait, les caractéristiques du nouveau logement étaient documentées dans un auto-questionnaire. Le nombre d'étage de l'immeuble (ou de la maison), l'étage du logement et le vis-à-vis du logement (cour, immeuble, maison) étaient notamment renseignés afin de modéliser l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile, qui sera présentée ultérieurement.

### **I.3. Aspects éthiques**

Cette étude de cohorte a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) le 11 février 2003, pour l'ensemble de l'étude et le 9 mai 2005, pour le bilan clinique à 18 mois, ainsi que de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (avis N° : 03-1153 et avis N° : 05-1289). Le bilan clinico-biologique à 8 ans et la constitution des biothèques ont été approuvés en 2009 par le Comité de Protection des Personnes Île-de-France 2 (numéro ID-RCB : 2009-A00824-53).



## II. Evaluation de l'état de santé des enfants de la cohorte PARIS

L'état de santé jusqu'à 8-9 ans des enfants de la cohorte PARIS a été évalué grâce à l'ensemble des données recueillies depuis la naissance par les auto-questionnaires régulièrement renseignés par les parents et grâce aux données biologiques et cliniques obtenues lors des bilans clinico-biologiques à 18 mois et 8-9 ans.

### II.1. Manifestations respiratoires et allergiques

Les informations relatives à la symptomatologie respiratoire et allergique (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique) durant l'enfance ont été collectées à chacune des dates de points par le biais des auto-questionnaires de santé.

#### II.1.1. Symptômes évocateurs d'asthme

Durant l'enfance, l'asthme se manifeste par une grande variété de symptômes respiratoires : sifflements, toux sèche (particulièrement durant la nuit), essoufflements et dyspnée.

##### • *Sifflements*

La survenue des sifflements, tout au long de la vie et au cours des 12 derniers mois, à chaque date de point, a été renseignée par les questions suivantes : « *Votre enfant a-t-il déjà eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque de sa vie ?* » et « *Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il eu des sifflements à un moment quelconque ?* ».

Afin de distinguer les siffleurs récurrents ( $\geq 4$  épisodes par an) des siffleurs occasionnels (1 à 3 épisodes par an), la fréquence des sifflements a été précisée par la question suivante : « *Au cours des 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il eu des crises de sifflements ?* ». La sévérité des sifflements a également été étudiée par les questions suivantes relatives aux diverses gênes occasionnées par les sifflements : « *Durant les 12 derniers mois, est-il arrivé qu'une crise de sifflements ait été suffisamment grave pour empêcher votre enfant de dire plus d'un ou deux mots à la suite ?* », « *Durant les 12 derniers mois, est-il arrivé qu'une crise de sifflements ait gêné les activités quotidiennes de votre enfant ? Pas du tout / Un peu / Modérément / Beaucoup* », « *Durant les 12 derniers mois, combien de fois, en moyenne, ces crises de sifflements ont-elles réveillé votre enfant ? Jamais / Moins d'une nuit par semaine / Une ou plusieurs nuits par semaine* » et « *Durant les 12 derniers mois, les sifflements dans la poitrine ont-ils été accompagnés d'une crise d'essoufflement ?* ».

Le mois de première survenue des sifflements ainsi que les facteurs déclenchants ou aggravants rapportés par les parents (« *Durant les 12 derniers mois, qu'est-ce qui a déclenché les sifflements de votre enfant ?* », « *Durant les 12 derniers mois, qu'est-ce qui a fait empirer les sifflements de votre enfant ?* ») ont également été renseignés. La liste de facteurs proposés comprenait le changement des conditions météorologiques (froid, brouillard...), la fumée de tabac, les émanations de gaz et de vapeurs, les savons, les sprays, les détergents, les pollens, la poussière, les animaux domestiques, le rhume, la grippe, les infections respiratoires, l'effort physique, les émotions, le stress, ...

### • *Autres symptômes*

La survenue de toux sèche nocturne a été étudiée par la question « *Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il eu une toux sèche la nuit alors qu'il n'avait pas d'infections respiratoires ?* », les essoufflements par la question « *Durant les 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il (elle) eu des crises d'essoufflement ?* » et la dyspnée perturbant le sommeil par la question « *Votre enfant a-t-il déjà été réveillé par une sensation de gêne respiratoire à un moment quelconque de sa vie ?* ».

### **II.1.2. Symptômes évocateurs de dermatite atopique**

La survenue des symptômes de dermatite, tout au long de la vie et au cours des 12 derniers mois, à chaque date de point, a été renseignée par les questions suivantes : « *Votre enfant a-t-il déjà eu sur la peau une éruption qui démange et qui apparaît et disparaît par intermittence sur une période d'au moins 6 mois ?* » et « *Votre enfant a-t-il eu cette éruption qui démange à un moment quelconque durant les 12 derniers mois ?* ». La survenue de ces symptômes dans des zones du corps caractéristiques de la dermatite atopique a été étudiée par la question suivante : « *Cette éruption qui démange a-t-elle, à un moment quelconque, touché l'une de ces zones : les plis des coudes, derrière les genoux, en avant des chevilles, les fesses, autour du cou, autour des yeux ou des oreilles ?* ».

Les informations relatives à la sévérité des symptômes évocateurs de dermatite atopique sont issues des questions suivantes : « *A quel âge ces éruptions sont-elles apparues pour la première fois ?* », « *Durant les 12 derniers mois, cette éruption qui démange a-t-elle complètement disparu à un moment quelconque ?* » et « *Durant les 12 derniers mois, combien de fois cette éruption qui démange a-t-elle empêché votre enfant de dormir ? Jamais / Moins d'une nuit par semaine / Plusieurs nuits par semaine* ».

De plus, le calcul par un médecin de l'indice SCORAD (35) lors des bilans clinico-biologiques à 18 mois et à 8-9 ans a également permis d'apprécier la sévérité de la dermatite à partir d'informations relatives à l'étendue des lésions, à leur intensité et à la gêne engendrée perçue par le patient.

### **II.1.3. Symptômes évocateurs de rhinite allergique**

La survenue des symptômes de rhinite, tout au long de la vie et au cours des 12 derniers mois, à chaque date de point, a été documentée par les questions suivantes : « *Votre enfant a-t-il déjà eu des éternuements, le nez qui coule ou le nez bouché alors qu'il n'avait pas d'infection respiratoire ?* » et « *Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il déjà eu des éternuements, le nez qui coule ou le nez bouché alors qu'il n'avait pas d'infection respiratoire ?* ». La présence concomitante de symptômes oculaires, évocateurs de rhinoconjonctivite, a été relevée par la question « *Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez étaient-ils accompagnés de larmoiements et de démangeaisons des yeux ?* ».

La sévérité des symptômes de rhinite a été caractérisée par leur impact sur les activités quotidiennes de l'enfant (« *Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez ont-ils gêné ses activités quotidiennes ? Pas du tout / Un peu / Modérément / Beaucoup* »).

Les éléments pouvant indiquer l'origine allergique ou non des symptômes de rhinite ont également été étudiées par des questions du SFAR (Score For Allergic Rhinitis) (218). Les facteurs déclenchants ou aggravants rapportés par les parents (« *Durant les 12 derniers mois, qu'est-ce qui a déclenché ou aggravé les problèmes de nez de votre enfant ? Pollens / Acariens, poussière / Animaux domestiques / Autres* ») et le possible lien avec de l'allergie selon les parents (« *Pensez-vous que ces problèmes sont d'origine*

*allergique ? »* et « *Si oui, pour quelles raisons pensez-vous que votre enfant est allergique ? Il a déjà fait des tests / Le médecin vous l'a dit / Autre raison* ») ont été précisés dans les auto-questionnaires, ainsi que le(s) mois de survenue des problèmes de nez.

#### **II.1.4. Signes évocateurs d'allergie alimentaire**

Les signes évocateurs d'allergie alimentaire ont été notés par la question suivante : « *Votre enfant a-t-il déjà eu une ou plusieurs réactions anormales après avoir pris un aliment particulier ?* ». Afin de caractériser l'allergie alimentaire, les parents devaient indiquer le ou les aliment(s) incriminé(s) (fruits, légumes, lait, blanc d'œuf, fruits secs, arachide, poissons, crustacés, autre) et la(les) réaction(s) engendrée(s) (gonflement du visage, gonflement des lèvres, œdème de Quincke, urticaire généralisé, vomissements ou diarrhée, sensation d'étouffement, malaise, perte de connaissance).

#### **II.1.5 Diagnostics et traitements**

A 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8-9 ans, il était demandé aux parents si un médecin avait déjà posé un diagnostic de maladies allergiques chez leur enfant : « *Votre médecin vous a-t-il déjà dit que votre enfant a de l'asthme / de l'eczéma / un rhume des foins / une allergie alimentaire ?* ».

Lors des bilans clinico-biologiques à 18 mois et 8-9 ans, les informations relatives aux traitements des pathologies respiratoires et allergiques ont été saisies. Le carnet de santé et les ordonnances de l'enfant étaient apportés par les parents au médecin afin de faciliter le recueil de ces informations.

Le recours à un traitement anti-asthmatique, tout au long de la vie et au cours des 12 derniers mois, a été renseigné par les questions suivantes : « *Avez-vous utilisé pour votre enfant des médicaments inhalés à un moment quelconque depuis sa naissance ?* » et « *Avez-vous utilisé des médicaments inhalés pour améliorer la respiration de votre enfant, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?* ». Le questionnaire de l'étude EGEA (219) a été utilisé pour préciser la nature de ce traitement ( $\beta$ 2-mimétiques à courte ou longue durée d'action, anticholinergiques inhalés, cromones, corticoïdes seuls, association corticoïdes et  $\beta$ 2-mimétiques inhalés à longue durée d'action). Pour chaque type de traitement, une liste de spécialités pharmaceutiques, adaptées à un usage pédiatrique, était proposée. Des informations relatives à la corticothérapie orale et à la kinésithérapie respiratoire ont également été relevées.

Le traitement de la dermatite atopique a été étudié par la question « *Votre enfant a-t-il été traité pour ces problèmes de peau ?* » qui fait suite aux questions sur les symptômes évocateurs de dermatite. Une liste de spécialités de crèmes et/ou de pommades était ensuite proposée aux parents pour distinguer les traitements contenant des corticoïdes des traitements émollients.

Pour le traitement de la rhinite allergique dans les 12 derniers mois, deux questions ont été posées : une première relative aux corticoïdes par voie nasale (« *Avez-vous donné à votre enfant des médicaments de la liste suivante pour soigner des troubles du nez dans les 12 derniers mois ?* », suivie d'une liste de spécialités) et une seconde concernant les anti-histaminiques systémiques (« *Avez-vous utilisé des pilules, gélules ou comprimés, médicaments (autres que par voie nasale) pour soigner des troubles du nez dans les 12 derniers mois parmi les médicaments suivants ?* » suivie d'une liste de spécialités).

## II.2. Maladies infantiles et autres pathologies infectieuses

À chaque date de point jusqu'à l'âge de 6 ans, l'apparition de maladies infantiles (varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, coqueluche) a été recensée par les parents dans les auto-questionnaires de santé, ainsi que la consultation d'un médecin et la prise d'un traitement en cas de survenue de ces maladies.

À chaque date de point, la survenue de maladies infectieuses a été renseignée. Les infections concernées étaient les infections des voies respiratoires hautes (rhumes, rhinopharyngites, angines, laryngites), les infections des voies respiratoires basses (bronchites, bronchiolites), les otites et les gastro-entérites. En cas de présence d'une de ces infections, des informations complémentaires étaient demandées (nombre d'épisodes, consultations médicales, traitement). Dans le questionnaire sanitaire du bilan clinico-biologique de 8-9 ans, les parents ont eu la possibilité de renseigner d'autres pathologies infectieuses, en plus des précédentes : les rhinites infectieuses, les sinusites, les trachéites, les cystites et les infections dentaires.

## II.3. Recours aux soins hospitaliers

À chaque date de point, les informations relatives au recours aux soins étaient documentées par la question suivante : « *Avez-vous emmené votre enfant à l'hôpital depuis le dernier questionnaire ? Jamais / Pour une urgence / Pour une consultation / Pour une hospitalisation* ». Il était également demandé aux parents de préciser la raison pour laquelle ils avaient dû emmener leur enfant à l'hôpital (traumatismes, fièvre, vomissements, crise d'asthme, etc ...).

## II.4. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Pour chaque enfant participant au bilan clinico-biologique de 8-9 ans, une EFR a été réalisée, soit dans le service des EFR de l'Hôpital Armand-Trousseau, soit dans le service de Pneumo-pédiatrie de l'Hôpital Necker-Enfants Malades. Préalablement à l'examen, il a été demandé aux parents d'interrompre tout traitement aux  $\beta$ -2-mimétiques durant les 24 heures précédant l'EFR (ou durant les 4h précédant l'EFR pour les  $\beta$ -2-mimétiques à courte durée d'action). De plus, un questionnaire relatif aux épisodes infectieux et aux problèmes respiratoires de l'enfant au cours des quatre dernières semaines ainsi qu'à leur éventuel traitement médicamenteux était renseigné par les parents.

La fonction respiratoire a été évaluée par spirométrie lors d'une expiration forcée réalisée selon les recommandations conjointe de l'ATS et de l'ERS (220), en position assise et avec un pince-nez, afin de ne respirer que par la bouche à travers l'embout du spiromètre. L'enfant reproduisait trois à huit fois les manœuvres de spirométrie, jusqu'à ce que deux d'entre elles soient jugées techniquement acceptables par le technicien qui réalisait l'examen. Le pédiatre sélectionnait la courbe débit-volume la plus satisfaisante, issue des manœuvres réussies. Pour chaque enfant, les valeurs mesurées de la CVF, du VEMS, du DEP, du  $DEM_{25-75}$  et des débits expiratoires maximaux à 25 %, 50 % et 75 % de la CVF (respectivement  $DEM_{25}$ ,  $DEM_{50}$  et  $DEM_{75}$ ) étaient ainsi obtenues. La réversibilité de la fonction respiratoire était ensuite testée : la spirométrie était à nouveau réalisée 20 minutes après l'administration de deux bouffées d'un bronchodilatateur (2x100 $\mu$ g de salbutamol). Ce test de réversibilité était considéré comme positif si un gain de 12 % ou plus du VEMS était observé après la prise du bronchodilatateur.

Afin d'exprimer les volumes et débits respiratoires mesurés en % de leurs valeurs théoriques, celles-ci ont été calculées en fonction de l'âge, de la taille, du sexe et de l'origine ethnique de chaque enfant à partir des équations de référence de l'ERS (221).

De plus, avant d'effectuer la spirométrie, la FeNO, marqueur de l'inflammation bronchique, était mesurée par chimioluminescence (NIOX MINO<sup>®</sup>, Circassia, Suède, photo ci-contre). Cette technique consiste à compter les photons (c'est-à-dire mesurer le signal lumineux) émis lors de la réaction entre le NO et l'ozone, afin d'en déduire la concentration de NO, exprimée en ppb (*part per billion* ou partie par milliard). En outre, deux seuils recommandés en 2011 par l'ATS (222) étaient utilisés pour interpréter les mesures de la FeNO : >20 ppb et >35 ppb. Le premier correspond à une probable inflammation à éosinophiles chez les enfants mais doit être interprété avec précaution. Le second, plus strict, semble lui indiquer cette inflammation de manière beaucoup plus certaine.

## II.5. Explorations allergologiques

Le dosage des marqueurs biologiques de l'allergie (IgE totales et spécifiques) a été réalisé lors des deux bilans clinico-biologiques à 18 mois et à 8-9 ans. De plus, des tests cutanés allergologiques ont été effectués au bilan clinico-biologique à 8-9 ans.

### II.5.1. Dosage des IgE totales et spécifiques

Suite au prélèvement sanguin, les IgE totales et spécifiques ont été dosées par technique immuno-enzymatique de type sandwich, avec lecture finale en fluorescence directement proportionnelle à la concentration d'IgE dans l'échantillon (technique ImmunoCAP<sup>®</sup>, Phadia, Uppsala, Suède). Le dosage des IgE totales était directement réalisé dans le sérum par test ImmunoCAP anti-IgE totales<sup>®</sup>.

Concernant les IgE spécifiques, leur dosage a d'abord consisté en un criblage afin de détecter la présence d'IgE spécifiques dirigées contre des groupes de pneumallergènes et de trophallergènes grâce à des tests d'orientation qualitatifs : le test ImmunoCAP Phadiatop<sup>®</sup> pour les pneumallergènes, et les tests ImmunoCAP Trophatop<sup>®</sup> fx26, Trophatop<sup>®</sup> fx27 et Trophatop<sup>®</sup> fx28 pour les allergènes alimentaires. Le seuil de détection des IgE spécifiques était de 0,35 kUA/L (kilo-unités d'allergène par litre) pour les tests utilisés à 18 mois et de 0,10 kUA/L pour ceux utilisés à 8/9 ans.

Un test Phadiatop<sup>®</sup> positif entraînait la réalisation d'un dosage quantitatif des IgE spécifiques dirigées contre les allergènes composant ce test à 18 mois (acariens [*Dermatophagoides pteronyssinus*], chat, moisissures [*Alternaria tenuis*] et pollens [dactyle pelotonnée]) et à 8-9 ans (acariens [*Dermatophagoides pteronyssinus*], chat, chien, blattes [*Blatella germanica*], moisissures [*Alternaria alternata*] et pollens [bouleau et graminées]). Dans le cas d'un test Trophatop<sup>®</sup> positif, un dosage quantitatif des IgE spécifiques dirigées contre les allergènes contenus dans le mélange de ce dernier était réalisé (fx26 : blanc d'œuf, lait de vache, arachide, moutarde ; fx27 : poisson, blé, soja, noisette ; fx28 : sésame, crevette, bœuf, kiwi). L'enfant était considéré comme sensibilisé pour une concentration sérique en IgE spécifiques  $\geq 0,35$  kUA/L, et comme polysensibilisé s'il était sensibilisé à au moins deux allergènes.

Les dosages à 18 mois ont été réalisés par le Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'Hôpital Armand-Trousseau, ceux à 8-9 ans ont été effectués par notre équipe à la faculté de Pharmacie de Paris.

## II.5.2. Tests cutanés allergologiques

Lors du bilan clinico-biologique de 8-9 ans, la sensibilisation allergénique a également été évaluée par des tests cutanés allergologiques à 13 extraits allergéniques standardisés : blé, blanc d'œuf, morue, arachide, acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*), chat, chien, blattes (*B. germanica*), moisissures (*Alternaria alternata*) et pollens de graminées (mélange de cinq plantes : dactyle, ivraie, phléole, flouve et pâturin), de bouleau et d'armoise (Stallergenes Greer, Londres, Royaume-Uni).

A l'aide d'une petite pointe en plastique, les avant-bras des enfants étaient piqués sur la face antérieure. Chaque point de pique recevait une goutte d'un des extraits allergéniques afin de déclencher, en présence d'IgE spécifiques, la libération des médiateurs de la réaction allergique, dont l'histamine, et de provoquer ainsi une réaction locale associant œdème, érythème et prurit (223). Une goutte de témoin positif (chlorhydrate d'histamine ou phosphate de codéine) et une goutte de témoin négatif (glycérine) étaient aussi déposées. Les résultats des tests étaient lus après 15 minutes. Le test était considéré comme positif si le diamètre de la papule formée par la réaction cutanée était supérieur ou égal à 3mm. Pour chaque enfant, les papules étaient dessinées sur du ruban adhésif transparent Blenderm® (3M, Cergy-Pontoise, France) et étaient conservées dans leur dossier.

### **III. Evaluation du cadre et du mode de vie des enfants de la cohorte PARIS**

Les informations relatives au cadre et au mode de vie des participants durant l'enfance ont été renseignées par les parents à chacune des dates de point par le biais des auto-questionnaires environnementaux.

#### **III.1. Caractéristiques socio-démographiques et psychosociales**

Le niveau socioprofessionnel du foyer a été déterminé en prenant en compte la profession la plus élevée des deux parents d'après la nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS). Le niveau socioprofessionnel du foyer était décomposé en trois niveaux suivant la nomenclature de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) datant de 2003 : faible (employés, ouvriers, sans activité professionnelle), moyen (artisans, commerçants, chefs d'entreprise, professions intermédiaires) et élevé (cadres et professions intellectuelles supérieures). L'origine géographique des parents, leur niveau d'études et leur statut de locataire ou de propriétaire ont également été renseignés, tout comme la taille de la fratrie, actualisée au fur et à mesure du suivi.

Les événements stressants auxquels étaient soumis l'enfant et/ou ses parents ont été documentés tout au long du suivi : séparation ou divorce des parents, licenciement ou chômage, problème de santé sévère d'un membre de la famille et décès d'un proche. Les mères de famille monoparentale avaient été identifiées lors du questionnaire administré à la maternité.

#### **III.2. Cadre de vie**

Les informations recueillies relatives au cadre de vie de l'enfant étaient les suivantes :

- le type de logement (appartement ou maison), sa superficie, sa date de construction, la présence de fenêtres donnant sur rue ou d'un jardin à proximité immédiate et le nombre d'occupants ;
- le type d'énergie utilisée au domicile pour le chauffage ou la cuisine (gaz, électricité, fuel, bois, mixte) et la présence d'une chaudière dans le logement, d'un chauffage au sol, de convecteurs, d'une cheminée et/ou d'un poêle ;
- la présence d'une ventilation mécanique contrôlée (VMC), d'une hotte aspirante avec évacuation extérieure et de fenêtres en double vitrage ;
- le type de revêtements au sol (moquette, tapis, carrelage, parquet vitrifié ou stratifié, parquet massif, ...) et aux murs (papier-peint, peinture, toile de verre peinte, ...), ainsi que l'ancienneté de ces revêtements ;
- la présence de meubles en panneaux de particules, leur nombre, leur ancienneté (< 1 an, 1 à 3 ans, > 3 ans) et les pièces concernées ;
- les caractéristiques de la literie de l'enfant : composition et ancienneté du matelas, de l'oreiller et de la couverture, utilisation d'une housse anti-acariens ;
- la présence de signes d'humidité dans le domicile : tâches d'humidité sur les murs, tâches de moisissures, infiltrations d'eau et odeur de moisi ;
- le nombre et le type de plantes présentes au domicile.

### III.3. Mode de vie

A la maternité, le mode de vie de la mère durant la grossesse est renseigné afin de caractériser les expositions prénatales de l'enfant. Les informations relatives au statut tabagique de la mère (tabagisme actif ou passif, nombres de cigarettes fumées, trimestres concernés), à sa consommation de médicaments (types de médicaments [antiémétiques, antispasmodiques, hormones thyroïdiennes, antibiotiques, antiinflammatoires, antihypertenseurs...] et durée de prise) et à sa vie professionnelle durant la grossesse (emploi, date de début du congé maternité) sont ainsi recueillies.

Les informations collectées relatives au mode de vie de l'enfant après sa naissance étaient les suivantes :

- l'exposition à la fumée de tabac environnementale (FTE) (présence de fumeurs au domicile, nombre de cigarettes fumées par jour au domicile, présence de fumeurs sur le lieu de garde) ;
- les habitudes d'aération du logement (fréquence et temps d'ouverture des fenêtres, notamment dans la chambre de l'enfant) ;
- les habitudes d'entretien du logement : fréquence de passage de l'aspirateur, de la serpillère, du balai « attrape-poussière » (de type Swiffer®) et de l'utilisation d'aérosols ;
- les activités de bricolage et la réalisation de travaux de rénovation, utilisant notamment des produits volatils ;
- la présence d'animaux domestiques au logement ou au lieu de garde (type et nombre d'animaux, date d'acquisition de l'animal, autorisation pour l'animal de pénétrer dans la chambre de l'enfant) ;
- l'évolution de l'alimentation de l'enfant (modalités d'allaitement [au sein, par biberons, mixte], durée de l'allaitement, type de lait infantile utilisé, diversification alimentaire, introduction de certains aliments potentiellement allergisants [kiwi, fruits exotiques, noix, noisettes, arachides, amandes, blanc d'œuf, ...]) ;
- les modalités de garde et de scolarisation de l'enfant (type de lieu de garde [collectif ou non], temps passé sur le lieu de garde et à l'école, mode et temps de transport pour y aller).
- l'état de vaccination de l'enfant (vaccins recommandés par le Haut conseil de la santé publique [diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae, rougeole, oreillons, rubéole, pneumocoque, hépatite B], vaccins recommandés à des populations à risque [BCG, méningocoque, grippe, rotavirus, varicelle, hépatite A, fièvre jaune].



## **IV. Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile**

Dans la cohorte PARIS, l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été évaluée à différentes fenêtres d'exposition : durant la grossesse, à différentes périodes de l'enfance (depuis la naissance jusqu'à chaque date de point, entre chaque date de point) mais également dans les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans.

### **IV.1. Exposition prénatale**

En l'absence de données relatives à la topographie des lieux de vie (domicile, lieu de travail) de la mère durant sa grossesse, l'exposition prénatale à la PAA a été approchée en utilisant les données du réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif. Les concentrations journalières de NO et de NO<sub>2</sub> sur la période des grossesses étaient mesurées par douze stations fixes de ce réseau : quatre à Paris et huit en petite couronne. Pour chaque mère, les niveaux d'exposition moyens aux NO<sub>x</sub> ont ainsi pu être reconstitués sur la grossesse entière et sur chacun des trimestres de grossesse, en se basant sur les mesurages de la station Airparif la plus proche du domicile. Ces données ont été récupérées directement sur le site d'Airparif.

Les niveaux d'exposition *in utero* aux NO<sub>x</sub> n'ont pu être renseignés pour 33 des enfants dont les mères avaient débuté leur grossesse en dehors de l'Île-de-France (15 en province et 18 à l'étranger).

### **IV.2. Exposition postnatale**

L'exposition postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été modélisée par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants.

#### **IV.2.1. Principe de l'indice d'exposition au trafic automobile ExTra**

L'indice ExTra permet d'évaluer l'exposition à la PAA cumulée au cours du temps et sur les différents lieux de vie. Il a été développé par le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) en collaboration avec l'Institut National de Recherche sur les Transports et leur Sécurité (INRETS, devenu IFSSTAR en 2011) (224). Il permet d'évaluer les concentrations atmosphériques de plusieurs polluants indicateurs du trafic (NO<sub>x</sub>, particules, CO, ...). L'indice ExTra a fait l'objet d'une étude de validation par notre équipe pour les oxydes d'azote, principal traceur du trafic routier en Île-de-France (225).

L'indice ExTra intègre une composante régionale correspondant aux niveaux de fond mesurés par le réseau Airparif, et une composante locale, modélisant les niveaux de pollution en provenance du trafic automobile sur les différents lieux de séjour fréquentés par les enfants (domicile et lieu de garde/école), en tenant compte du temps passé dans chacun. Il se décompose en indices partiels correspondant aux différents lieux de vie de l'enfant et au temps passé sur ces lieux. Il a été calculé pour plusieurs fenêtres d'exposition : depuis la naissance jusqu'à chaque date de point et entre chaque date de point.

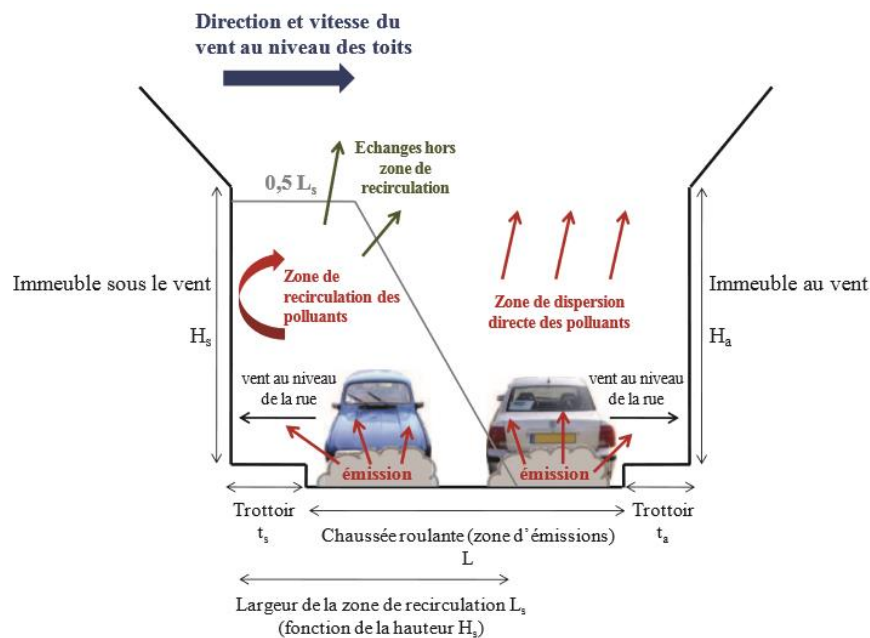
#### IV.2.2. Données nécessaires au calcul de l'indice ExTra

La composante régionale est estimée par les données fournies par le réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif.

Les moyennes annuelles de la pollution de fond en  $\text{NO}_x$  (exprimés en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents  $\text{NO}_2$ ), calculées à partir des concentrations journalières de monoxyde et de dioxyde d'azote sont fournies par quatre stations fixes situées dans Paris intra-muros (dans les 7<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 13<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> arrondissements).

Lors de la validation de l'indice ExTra par notre équipe, un rayon de cinq kilomètres a été défini pour l'agglomération parisienne. A l'intérieur de cette zone d'isocentration centrée sur la cathédrale Notre-Dame de Paris, le niveau de pollution de fond est considéré comme constant. Au-delà de ce rayon, le niveau de pollution de fond est estimé suivre une loi de décroissance exponentielle en fonction du rayon défini par les coordonnées du lieu de séjour considéré, calculées par rapport à la flèche de Notre-Dame de Paris.

La composante locale est modélisée grâce au modèle de dispersion danois OSPM, développé par Hertel et Berkowicz (192) et adapté par Sacré *et al.* (224). Ce modèle s'applique aux rues dites « canyon », c'est-à-dire bordées sur au moins l'un des deux côtés par une série continue d'habitations. La rue est divisée en deux zones suivant la direction du vent : une zone directement exposée au vent où les polluants se dispersent et une zone abritée du vent où les polluants recirculent (Figure 25). Les données nécessaires au modèle sont les données relatives à la topographie, à l'intensité du trafic et à la météorologie.



**Figure 25.** Géométrie d'une rue canyon pour le modèle OSPM et principes d'échanges et de dispersion des polluants.

La plupart des données topographiques aux différents lieux de vie sont obtenues grâce aux auto-questionnaires environnementaux. Ceux-ci nous renseignent sur l'adresse postale (transformée sous forme de coordonnées X et Y par rapport à la flèche de la cathédrale Notre-Dame de Paris, notamment afin de mesurer l'angle que forme la rue avec le Nord), le type de bâtiment (appartement ou maison individuelle), l'ancienneté du bâtiment, le nombre total d'étages du bâtiment et l'étage du logement/lieu de garde, ainsi que

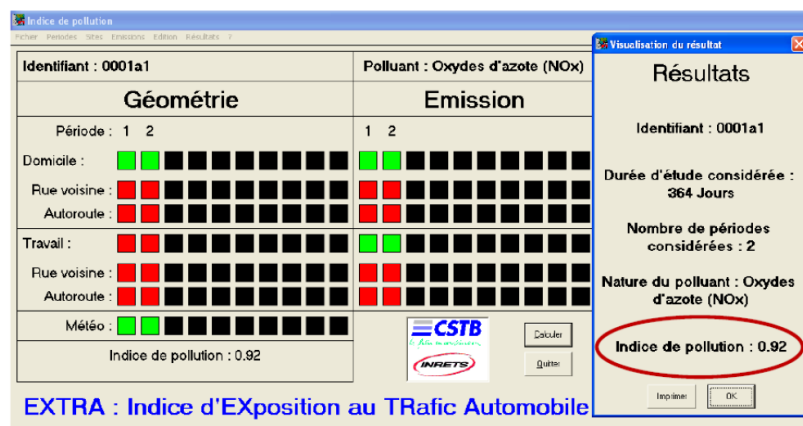
pour les lieux de vie donnant sur une voie circulante, l'existence d'un bâtiment en vis-à-vis de l'autre côté de la chaussée et son nombre d'étages. Lorsqu'au moins une fenêtre d'un des lieux de vie donne sur une rue, les largeurs des trottoirs et de la chaussée doivent être renseignées. Ces informations sont obtenues auprès du SIG géré par la Direction des Plans de Voirie de la Mairie de Paris ou auprès des services municipaux des villes de banlieues.

Les données relatives à l'intensité du trafic sont renseignées si le lieu de vie possède une fenêtre donnant sur une voie circulante. Elles sont obtenues à partir des intensités moyennes journalières issues de comptages et collectées auprès de l'Observatoire des déplacements de la ville de Paris *via* le SIG de la Mairie de Paris, ou auprès des Directions départementales de l'équipement (DDE) ou des municipalités pour les communes de petite et grande couronne francilienne. Un coefficient, établi par notre équipe à partir de comptages de véhicules, est affecté à ces intensités suivant que l'exposition au trafic est diurne (lieu de garde/école) ou nocturne (domicile). En l'absence de données quantitatives, l'intensité du trafic est approchée selon un système de classes (faible : 100 véhicules/h, moyen : 750 véhicules/h, fort : 1500 véhicules/h).

Les données météorologiques parisiennes, composées de la direction et de la vitesse du vent, sont fournies par la station météorologique Météo France de Paris Montsouris à partir d'observations sur une période d'au moins dix années. Ces données vont directement impacter la dispersion des polluants atmosphériques.

#### IV.2.3. Calcul de l'indice ExTra

Le calcul de l'indice ExTra nécessite l'utilisation d'un logiciel spécifique (Figure 26). Les données collectées sont notées dans des fiches ExTra « Domicile » et « Garde/Ecole ». A l'aide de ces fiches, les données topographiques sont rentrées par période dans le logiciel, où chaque enfant possède son propre dossier représentant son budget espace-temps. Une période est définie par la durée maximale pendant laquelle aucun changement de lieu(x) de vie ni de temps passé sur ce(s) lieu(x) n'est survenu. Les niveaux annuels de pollution de fond entre 2003 et 2015, ainsi que les données météorologiques parisiennes sur la période de l'étude, sont saisis dans le logiciel. L'indice ExTra est ainsi calculé. En le multipliant par 100, le niveau de NO<sub>x</sub> exprimé en µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> est obtenu. Il correspond au niveau moyen d'exposition durant la période considérée.



**Figure 26.** Fenêtre principale du logiciel ExTra renseignant l'état de saisie des différentes catégories de paramètres nécessaires au calcul et fenêtre de visualisation des résultats.

### IV.3. Qualité de l'air les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans

L'exposition récente à la pollution atmosphérique extérieure correspond à une exposition « à court terme », les jours précédents le bilan de santé à 8-9 ans, afin d'étudier son impact sur la fonction respiratoire. Elle est estimée en utilisant l'indice de qualité d'air développé par la fédération ATMO France qui permet de caractériser de manière simple et globale la qualité de l'air de l'agglomération parisienne (226). L'indice prend quotidiennement une valeur sur une échelle de 1 (très bon) à 10 (très mauvais) déterminée par la valeur maximale prise par un ensemble de sous-indices, chacun d'entre eux représentant un polluant de l'air (SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM<sub>10</sub>) (Figure 27). Pour chaque enfant, la moyenne de ces indices les 5 jours précédents le bilan de santé est calculée et utilisée pour évaluer son exposition récente à la pollution atmosphérique extérieure.

Sous-indice	Qualificatif	Dioxyde de soufre (SO <sub>2</sub> )	Dioxyde d'azote (NO <sub>2</sub> )	Ozone (O <sub>3</sub> )	Particules (PM <sub>10</sub> )
		Moyenne horaire glissante (µg/m <sup>3</sup> )	Moyenne horaire glissante (µg/m <sup>3</sup> )	Moyenne horaire glissante (µg/m <sup>3</sup> )	Moyenne sur 24h (µg/m <sup>3</sup> )
1	Très bon	0 à 39	0 à 29	0 à 29	0 à 6
2	Très bon	40 à 79	30 à 54	30 à 54	7 à 13
3	Bon	80 à 119	55 à 84	55 à 79	14 à 20
4	Bon	120 à 159	85 à 109	80 à 104	21 à 27
5	Moyen	160 à 199	110 à 134	105 à 129	28 à 34
6	Médiocre	200 à 249	135 à 164	130 à 149	35 à 41
7	Médiocre	250 à 299	165 à 199	150 à 179	42 à 49
8	Mauvais	300 à 399	200 à 274	180 à 209	50 à 64
9	Mauvais	400 à 499	275 à 399	210 à 239	65 à 79
10	Très mauvais	sup à 500	sup à 400	sup à 240	sup à 80

**Figure 27.** Sous-indices ATMO (de 1 à 10) de qualité d'air du dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), du dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), de l'ozone (O<sub>3</sub>) et des particules de diamètre aérodynamique médian inférieur à 10 µm (PM<sub>10</sub>), avec le qualificatif et les moyennes en µg/m<sup>3</sup> correspondant (d'après le site internet d'ATMO Grand Est (227)).

## V. Exploitation des données

### V.1. Gestion des données

Les données sanitaires et environnementales récupérées tout au long du suivi jusqu'à 8-9 ans grâce aux auto-questionnaires ainsi que les données relatives à la sensibilisation allergénique et à la fonction respiratoire obtenues lors des bilans clinico-biologiques ont été saisies par l'équipe de la Cellule Cohorte de la Mairie de Paris dans le logiciel Epidata (Free Software Foundation, Danemark).

Les différents fichiers Epidata ont ensuite été exportés au format Stata afin de constituer une unique base de données, dans laquelle j'ai intégré les données concernant les expositions pré- et postnatales à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Chaque enfant est désigné dans cette base par ses deux numéros d'anonymat, l'un attribué à la maternité, l'autre relatif à l'ordre d'enregistrement par l'équipe administrative de la Cellule Cohorte.

### V.2. Analyse statistique

L'analyse statistique des données de la cohorte PARIS a été réalisée sur le logiciel Stata/SE (versions 11.2 et 15.1) (StataCorp, College Station, Texas, Etats-Unis), à l'exception l'identification des profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques qui a été effectuée sur le logiciel R (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) à l'aide du *package* Kml3d (228).

#### V.2.1. Descriptif des enfants de la cohorte PARIS

Dans un premier temps, la participation des familles dans la cohorte PARIS au fil des ans a été décrite. Les principales caractéristiques des enfants toujours suivis à 8-9 ans ont été comparées à celles des enfants sortis du suivi par des tests du Chi-2. De même, les principales caractéristiques des enfants ayant participé au bilan clinico-biologique de 8-9 ans ont été comparées à celles des enfants non-participants mais toujours suivis à 8-9 ans.

Dans un second temps, le descriptif de la santé respiratoire/allergique des enfants a été réalisé. La prévalence des sifflements, de la toux sèche nocturne, des symptômes évocateurs de dermatite et des symptômes évocateurs de rhinite a été calculée à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8-9 ans. Pour chacun de ces symptômes, la distinction a été faite entre ceux qui étaient transitoires (symptômes avant 2 ans mais pas après 4 ans), ceux qui étaient tardifs (symptômes après 4 ans mais pas avant 2 ans) et ceux qui étaient persistants (symptômes avant 2 ans et après 4 ans). La prévalence des diagnostics d'asthme, d'eczéma et de rhume des foies, l'âge auquel ces diagnostics ont été posés ainsi que la proportion d'enfants traités pour ces pathologies ont été décrits, tout comme les données relatives à la sensibilisation allergénique à 18 mois et à 8-9 ans. Les prévalences de la sensibilisation allergénique en fonction des différents symptômes et diagnostics de maladies respiratoires/allergiques ont par ailleurs été comparés par des tests de Chi-2.

Les distributions des volumes et débits respiratoires mesurés lors de l'EFR (VEMS, CVF, DEM<sub>25-75</sub> et DEP, exprimés en valeur brute ou en pourcentage de leur valeur théorique) et de la FeNO ont également été établie. L'association des paramètres de la fonction respiratoire avec les différents symptômes et diagnostics de maladies respiratoires/allergiques a été étudiée par le biais de régressions linéaires ajustées sur l'âge, la

taille, le sexe de l'enfant et l'origine géographique de ses parents. L'association entre la FeNO et ces symptômes/diagnostics a quant à elle été étudiée par des tests de Kruskal-Wallis.

Enfin, l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile des enfants de la cohorte PARIS a été décrite par les distributions des niveaux de NO<sub>x</sub> à différentes fenêtres d'exposition (grossesse entière, premier trimestre de grossesse, deuxième trimestre de grossesse, troisième trimestre de grossesse, première année de vie, huitième année de vie, cumul de la première à la huitième année de vie). Les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie ont été comparés à ceux durant la huitième année de vie par un test non-paramétrique de Mann-Whitney apparié. Les niveaux de NO<sub>x</sub> suivant le lieu de résidence (Paris *intra-muros* ou banlieue) ou la catégorie PCS du foyer (faible/moyenne ou élevée) ont été comparés par des tests non-paramétriques de Mann-Whitney. Les indices ATMO de qualité de l'air dans les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans ont également été considérés.

### **V.2.2. Identification de profils respiratoires/allergiques par une méthode statistique de classification non-supervisée**

Une méthode statistique de classification non-supervisée a été utilisée afin d'identifier, de manière objective, des profils basés sur les trajectoires de plusieurs symptômes respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans dans la cohorte PARIS. Cette méthode, Kml3d, est un algorithme de partitionnement, adapté de celui des k-means, qui permet de synthétiser l'étude conjointe de trajectoires de plusieurs variables sous la forme d'une seule variable nominale, correspondant aux différents groupes (ou profils) ainsi observés dans l'échantillon. Les individus sont répartis dans ces différents groupes afin de minimiser leurs distances euclidiennes aux trajectoires moyennes de leurs groupes (110).

Cette classification a été basée sur la survenue, à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8-9 ans, des symptômes évocateurs de maladies respiratoires/allergiques suivants :

- sifflements,
- sifflements sévères (perturbations du sommeil de l'enfant, perturbations de ses activités quotidiennes, crises fréquentes [ $\geq 4$ /an], crises d'essoufflements),
- toux sèche nocturne,
- symptômes évocateurs de dermatite atopique,
- symptômes évocateurs de rhinite,
- symptômes évocateurs de rhinite accompagnés de conjonctivite,
- symptômes évocateurs de rhinite déclenchés par des pollens selon les parents,
- symptômes évocateurs de rhinite déclenchés par des pneumallergènes « perannuels » (acariens, poussière, animaux domestiques) selon les parents.

L'analyse a été réalisée chez les 1820 enfants de la cohorte PARIS qui avaient des données relatives à la symptomatologie respiratoire/allergique disponibles pour plus de la moitié des sept dates de points, c'est-à-dire à moins quatre d'entre elles. Les données manquantes ont été imputées par interpolation linéaire : la valeur « 0 » était attribuée si la donnée à la date de point précédente et celle à la date de point suivante avaient toutes les deux « 0 » pour valeur, la valeur « 1 » était attribuée si ces deux données avaient « 1 » pour valeur, et la valeur « 0,5 » était attribuée si l'une de ces données avait « 0 » pour valeur et l'autre « 1 ». Pour les données manquantes à la première ou à la dernière date de point, la valeur attribuée était celle de

la donnée disponible la plus proche. La classification a été répétée en faisant varier le nombre désiré de profils obtenus de deux à huit. Le choix du nombre optimal de profils et donc de la « meilleure » classification a été déterminé au regard du critère d'information bayésien BIC (229) et de la pertinence clinique des profils identifiés.

De plus, une analyse de sensibilité a été réalisée en appliquant la même méthode de classification aux enfants ayant des données disponibles pour cinq, six et pour les sept dates de point.

### **V.2.3. Morbidité associée aux profils respiratoires/allergiques**

Afin de caractériser les profils respiratoires/allergiques identifiés par l'approche statistique non supervisée, leurs associations avec les diagnostics d'asthme, d'eczéma et de rhume des foins aux cours des 8-9 premières années de vie, avec la présence à 8-9 ans d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique d'après les définitions épidémiologiques du réseau MeDALL, avec le traitement durant l'enfance contre ces différentes pathologies allergiques, avec la survenue d'une hospitalisation de l'enfant à cause de son asthme, avec la sensibilisation allergénique évaluée par le dosage des IgE spécifiques à 18 mois et à 8-9 ans, et avec les résultats des tests cutanés allergologiques ont été étudiées par des modèles de régressions logistiques multinomiales. Les associations entre les profils respiratoires/allergiques et les paramètres de la fonction respiratoire et la FeNO ont quant à elles été étudiées par des modèles de régressions linéaires ajustés sur l'âge, la taille, le sexe de l'enfant et l'origine géographique de ses parents. Le profil « asymptomatique » était considéré comme le groupe de référence dans ces modèles, et les résultats des associations étaient exprimés sous la forme d'odds ratios ou de coefficient  $\beta$  avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>).

### **V.2.4. Associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les pathologies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans**

Avant de tester les associations entre l'exposition à la PAA et la survenue de symptômes/diagnostics de pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance, il a été nécessaire d'identifier les variables d'ajustement à inclure dans les modèles statistiques. Pour ce faire, un graphe orienté acyclique (DAG, *directed acyclic graph*) a été réalisé en utilisant l'outil en ligne DAGitty (230). Ce graphe, basé sur les relations entre les différents facteurs de risque des maladies respiratoires/allergiques, est présenté dans l'Annexe 8. Il a permis de définir l'ajustement minimal nécessaire dans nos modèles statistiques pour étudier l'effet direct de l'exposition à la PAA sur les symptômes/diagnostics de pathologies respiratoires/allergiques durant l'enfance : sexe de l'enfant, le niveau socio-économique du foyer, la saison de naissance, la taille de la fratrie à la naissance, le poids à la naissance, l'allaitement au sein à 3 mois, les antécédents parentaux d'allergies, le tabagisme maternel durant la grossesse, la présence de fumeurs au domicile, la présence de taches d'humidité ou de moisissures dans le logement à la naissance, la garde en crèche durant la petite enfance, la présence d'une ou plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie et l'IMC (indice de masse corporelle) à 8-9 ans.

#### **• Associations avec les symptômes respiratoires/allergiques**

L'association entre la présence de symptômes respiratoires/allergiques durant le suivi (à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8-9 ans) et l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été étudiée par une approche statistique marginale basée sur les équations d'estimation généralisées (GEE, *generalized estimating equation*) afin de prendre en compte l'effet global d'une variable d'exposition sur des données longitudinales répétées au cours du temps pour tous les individus inclus dans le modèle (231). En outre,

l'approche GEE permet de tenir compte de la corrélation au sein d'une même série de données répétées, ici les symptômes respiratoires/allergiques. Dans le cas présent, l'hypothèse retenue concernant la structure de cette corrélation est une corrélation autorégressive d'ordre 1, ce qui implique que la corrélation diminue d'autant plus que l'écart temporel entre deux données est important. En d'autres termes, des données rapprochées dans le temps (par exemple les sifflements à 1 an et les sifflements à 2 ans) ont une corrélation plus forte que des données plus éloignées (par exemple les sifflements à 1 an et les sifflements à 5 ans). La matrice de corrélation, où les  $\alpha$  correspondent aux facteurs de corrélations et  $n$  au nombre de dates de points, est la suivante :

$$R(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & \alpha & \dots & \alpha^{n_i-1} \\ \alpha & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \alpha \\ \alpha^{n_i-1} & \dots & \alpha & 1 \end{pmatrix}$$

D'après Seck, 2006 (232)

Les différentes expositions considérées concernant la pollution atmosphérique d'origine automobile étaient l'exposition prénatale (grossesse entière, premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse) estimée par les niveaux de NO<sub>x</sub> mesurés par la station Airparif la plus proche du domicile de la mère, et l'exposition postnatale (première année de vie et entre chaque date de point) évaluée par les niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés grâce à l'indice ExTra. L'exposition entre chaque date de point était une variable dépendante du temps (*time-varying covariate*), qui correspondait à une exposition annuelle « contemporaine » des symptômes et qui prenait pour valeur, à chaque date de point, les niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés depuis la date de point précédente. Les modèles GEE étaient ajustés sur les variables sélectionnées grâce au DAG et les associations ainsi calculées étaient exprimées en odds ratios ajustés (ORa) avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>). A cause d'une trop forte corrélation entre les niveaux de NO<sub>x</sub> postnatals aux différentes fenêtres d'exposition, ceux-ci n'étaient jamais entrés simultanément dans les modèles.

- ***Associations avec les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques***

L'association entre les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques identifiés par l'approche statistique non supervisée et l'exposition prénatale (grossesse entière, premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse) et postnatale (première année de vie) à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été explorée grâce à des modèles de régressions logistiques multinomiales, le groupe « asymptotique » étant considéré comme le groupe de référence. L'exposition postnatale cumulée sur la durée du suivi n'était ici pas prise en compte, car elle ne garantissait pas l'antériorité de l'exposition par rapport au développement et à l'évolution de symptômes matérialisés par les trajectoires. Les modèles étaient ajustés sur les variables sélectionnées grâce au DAG et les associations étaient exprimées en odds ratios ajustés (ORa) avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>).

- ***Associations avec l'incidence des diagnostics de pathologies respiratoires/allergiques***

L'effet de l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur l'incidence des diagnostics d'asthme, d'eczéma et de rhume des foins entre 0 et 8-9 ans a été étudiée par



des modèles de régression de Cox (233). Les différentes fenêtres d'expositions considérées étaient les mêmes que celles utilisées pour les modèles GEE, à l'exception de l'exposition actuelle qui était remplacée par l'exposition cumulée depuis la naissance. Cette exposition était entrée dans le modèle sous la forme d'une variable dépendante du temps qui correspondait aux niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés entre la naissance et chaque date de point, afin de représenter les niveaux de NO<sub>x</sub> cumulés jusqu'à chaque âge, où un diagnostic était susceptible d'avoir été posé pour la première fois. Les modèles de régression de Cox étaient également ajustés sur les variables sélectionnées grâce au DAG, et les associations trouvées étaient exprimées en hazard ratios ajustés (HRA) avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>).

- *Associations avec les paramètres de la fonction respiratoire*

Enfin, l'association entre les paramètres de la fonction respiratoire à 8-9 ans et l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été étudiée par des modèles de régressions linéaires ajustés sur l'âge, la taille, le sexe de l'enfant et l'origine géographique des parents ainsi que sur les principaux facteurs associés aux volumes et débits respiratoires durant l'enfance (poids, fratrie, niveau socio-économique du foyer, modalités d'allaitement, antécédents parentaux d'asthme, tabagisme maternel durant la grossesse, présence de fumeurs au domicile, garde en crèche, infections précoces des voies respiratoires basses, asthme, traitement contre l'asthme durant les 12 derniers mois, saison de naissance, saison de l'EFR, qualité de l'air les jours précédant l'EFR). Les résultats sont exprimés sous forme de coefficients de régression  $\beta$  ajustés ( $\beta_a$ ) assortis de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>).

La recherche d'interactions statistiques multiplicatives a été conduite afin d'identifier des facteurs jouant un rôle d'effet modificateur sur les associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la maladies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans. Les variables qui ont été testées dans cette optique étaient le sexe de l'enfant, la sensibilisation allergénique à 8-9 ans, les antécédents parentaux d'allergies (asthme, dermatite atopique, rhume des foins), les infections précoces des voies respiratoires basses, la survenue d'évènements familiaux stressants (séparation ou divorce des parents, licenciement ou chômage, problème de santé sévère d'un membre de la famille, décès d'un proche) et l'exposition pré- et postnatale à la fumée de tabac environnementale. Les interactions dont le  $p_{\text{interaction}}$  est inférieur à 15 % seront retenues.

# RÉSULTATS



Ce chapitre présente les résultats de ce travail de thèse. Dans un premier temps, un descriptif détaillé des enfants de la cohorte PARIS sera réalisé (partie I), puis les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans identifiés par une classification non-supervisée seront décrits (partie II). Enfin, l'association de l'exposition pré- et postnatale à la PAA avec ces profils, mais également avec la survenue de symptômes respiratoires/allergiques au cours du suivi, avec l'incidence des diagnostics d'asthme, de dermatite atopique et de rhume des foins, et avec la fonction respiratoire à 8-9 ans, sera présentée dans les parties III et IV.

Le diagramme de flux représenté dans la Figure 28 permet d'illustrer les échantillons d'enfants de la cohorte PARIS sur lesquels ont porté ces différentes analyses. Les effectifs dépendaient des données disponibles au moment de l'exploitation statistique de celles-ci.

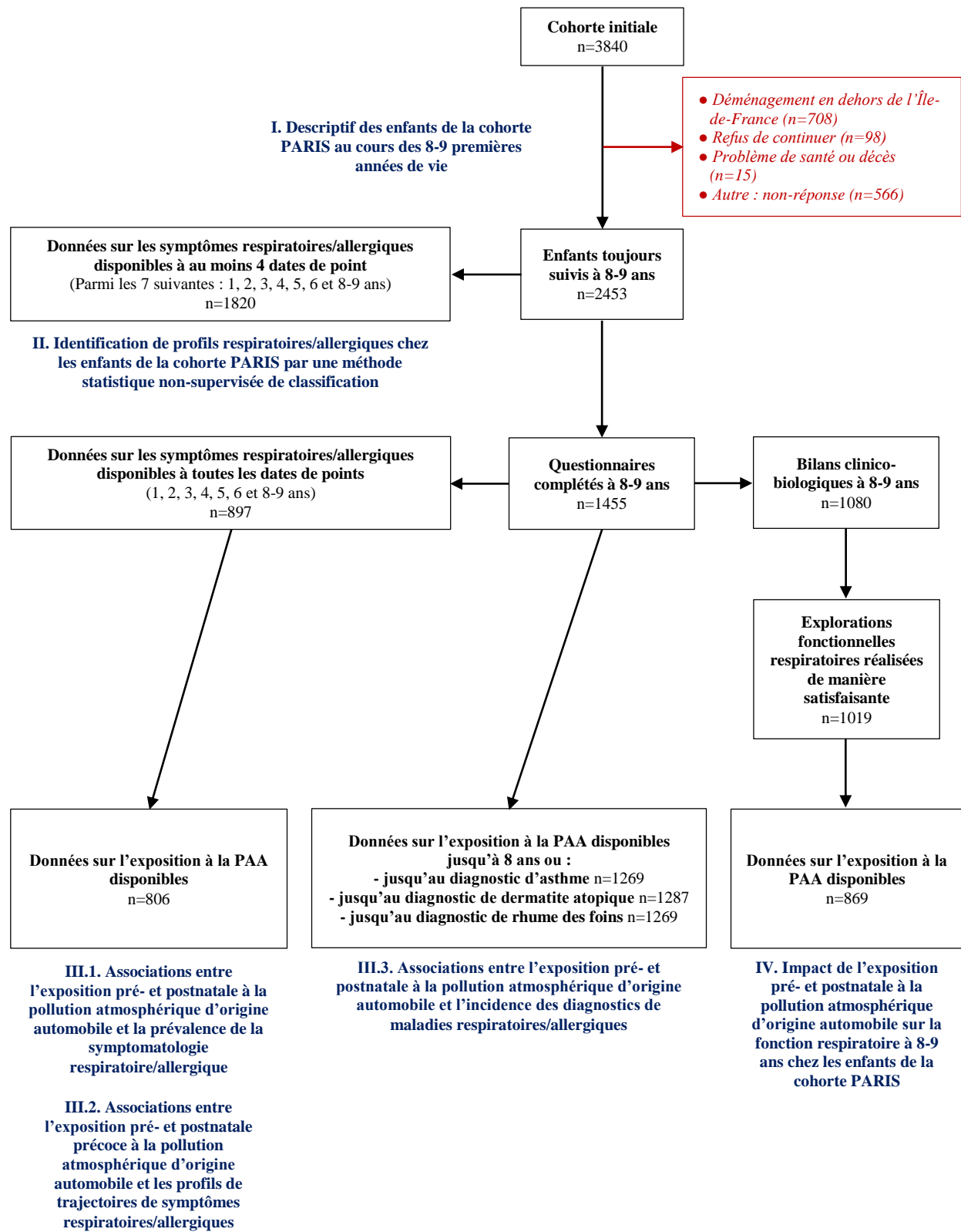
## **I. Descriptif des enfants de la cohorte PARIS au cours des 8-9 premières années de vie**

Le but de ce chapitre est d'offrir un descriptif complet de la population d'étude de la cohorte PARIS. Le profil des participants, les principales caractéristiques de leur mode et cadre de vie, l'état de leur santé respiratoire/allergique et leur exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile seront successivement présentés en détail.

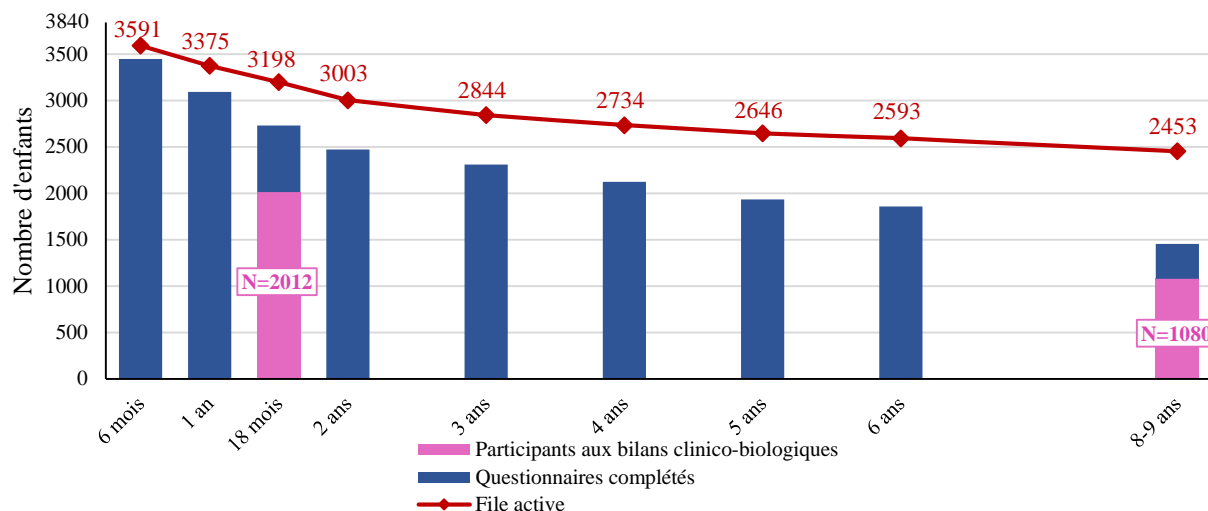
### **I.1. Population d'étude**

La Figure 29 représente l'évolution de la participation dans la cohorte PARIS depuis l'inclusion des enfants, à la naissance, jusqu'à 8-9 ans. A 1 an, 3093 questionnaires complétés ont pu être récupérés, contre 2122 à 4 ans et 1455 à 8-9 ans. Le bilan clinico-biologique de 18 mois a été réalisé pour 2012 participants, celui de 8-9 ans pour 1080.

À 8-9 ans, 2453 sont encore dans la file active de la cohorte PARIS, soit 63,9 % des enfants initialement inclus. Parmi les 1387 enfants perdus de vue au cours de l'étude, la principale raison de l'abandon était le déménagement des familles en dehors de l'Île-de-France (51,0 %). Les autres causes étaient la non-réponse des parents (40,8 %), le retrait actif des familles de l'étude (7,1 %) et l'apparition d'un problème de santé autre chez l'enfant ou le décès de celui-ci (1,1%).



**Figure 28.** Diagramme de flux des enfants de la cohorte PARIS participant aux différentes parties de l'exploitation statistique réalisée dans le cadre de ce travail de thèse.



**Figure 29.** Nombre d'enfants dans la file active et nombre de questionnaires complétés à chaque date de point du suivi de la cohorte PARIS jusqu'à 8-9 ans.

Comparés aux perdus de vue, les enfants toujours dans la file active de la cohorte PARIS à 8-9 ans étaient issus de familles possédant un niveau de PCS plus élevé (Tableau XIIIa). Les mères des enfants toujours suivis dans l'étude avaient plus souvent fait des études supérieures, avaient moins fumé durant leur grossesse et étaient plus âgées lors de la naissance de l'enfant. Les enfants toujours suivis tendaient à avoir plus souvent au moins l'un de leurs deux parents d'origine française. Concernant les antécédents parentaux de pathologies allergiques (asthme, eczéma, rhume des foies), les enfants toujours dans la file active et ceux qui ont abandonné ne différaient pas. Les prévalences de sifflements, de toux nocturne, d'éruptions cutanées et de symptômes évocateurs de rhinite durant la première année de vie étaient comparables entre ces deux groupes. Enfin, la proportion d'enfants vivant en banlieue parisienne à leur naissance n'était pas statistiquement différente entre les perdus de vue et les enfants toujours suivis dans la cohorte PARIS à 8-9 ans.

La comparaison des 1080 participants au bilan clinico-biologique de 8-9 ans avec les enfants qui n'y ont pas participé alors qu'ils étaient toujours dans la file active de l'étude (et donc éligibles à ce bilan) conduit à des résultats analogues (Tableau XIIIb). Toutefois, la proportion d'enfants allaités au sein à la naissance était plus haute chez les enfants venus au bilan. Concernant l'exposition pré- et postnatale au tabac, les participants ne différaient pas des non-participants.

**Tableau XIIIa.** Comparaison des caractéristiques des enfants toujours suivis à 8-9 ans et des enfants ayant quitté la cohorte PARIS.

	Enfants toujours suivis à 8-9 ans		p-value <sup>a</sup>
	Oui n=2453	Non n=1387	
<b>Sexe de l'enfant, n (%)</b>			0,916
Fille	1193 (48,6 %)	677 (48,8 %)	
Garçon	1260 (51,4 %)	710 (51,2 %)	
<b>Niveau d'étude de la mère, n (%)</b>			<0,001
Primaire/secondaire	328 (13,4 %)	252 (18,2 %)	
Supérieur	2121 (86,6 %)	1134 (81,8 %)	
<b>Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) du foyer, n (%)</b>			<0,001
Bas	181 (7,4 %)	178 (12,9 %)	
Moyen	672 (27,5 %)	391 (28,3 %)	
Elevé	1590 (65,1 %)	812 (58,8 %)	
<b>Origine géographique des parents, n (%)</b>			0,097
Au moins un parent d'origine française	2246 (91,6 %)	1248 (90,0 %)	
Les deux parents d'origine étrangère	205 (8,4 %)	138 (10,0 %)	
<b>Zone de résidence à la naissance, n (%)</b>			0,122
Paris	1532 (62,4 %)	901 (65,0 %)	
Banlieue	921 (37,6 %)	486 (35,0 %)	
<b>Âge de la mère à la naissance, n (%)</b>			<0,001
Moins de 30 ans	880 (32,3 %)	613 (54,7 %)	
30 ans ou plus	1840 (67,7 %)	507 (45,3 %)	
<b>Au moins une sœur ou un frère à la naissance, n (%)</b>	1128 (46,0 %)	532 (38,4 %)	<0,001
<b>Allaitement à la naissance, n (%)</b>	1757 (73,1 %)	916 (70,7 %)	0,124
<b>Antécédents parentaux d'allergies, n (%)</b>	1303 (53,2 %)	725 (52,3 %)	0,613
<b>Tabagisme de la mère durant la grossesse, n (%)</b>	243 (9,9 %)	191 (13,8 %)	<0,001
<b>Présence de fumeurs au domicile à la naissance, n (%)</b>	510 (20,9 %)	330 (25,2 %)	0,003
<b>Sifflements durant la première année de vie, n (%)</b>	527 (23,6 %)	218 (25,4 %)	0,298
<b>Toux nocturne durant la première année de vie, n (%)</b>	336 (15,0 %)	129 (15,0 %)	0,987
<b>Eruptions cutanées durant la première année de vie, n (%)</b>	372 (16,7 %)	136 (15,8 %)	0,582
<b>Symptômes évocateurs de rhinite durant la première année de vie, n (%)</b>	551 (24,7 %)	230 (26,8 %)	0,229

<sup>a</sup> Comparaison par le test du Chi-2.

**Tableau XIIIb.** Comparaison des caractéristiques des participants et des non-participants au bilan clinico-biologique de 8-9 ans dans la cohorte PARIS.

	Enfants toujours suivis à 8-9 ans		p-value <sup>a</sup>
	Participants au bilan clinico-biologique de 8-9 ans n=1080	Non-participants au bilan clinico-biologique de 8-9 ans n=1373	
<b>Sexe de l'enfant, n (%)</b>			0,502
Fille	517 (47,7 %)	676 (49,2%)	
Garçon	563 (52,1 %)	697 (50,8%)	
<b>Niveau d'étude de la mère, n (%)</b>			<b>0,005</b>
Primaire/secondaire	121 (11,2 %)	207 (15,1%)	
Supérieur	959 (88,8 %)	1162 (84,9%)	
<b>Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) du foyer, n (%)</b>			<b>0,036</b>
Bas	66 (6,1 %)	115 (8,4%)	
Moyen	284 (26,4 %)	388 (28,4%)	
Elevé	725 (67,4 %)	865 (63,2%)	
<b>Origine géographique des parents, n (%)</b>			<b>0,011</b>
Au moins un parent d'origine française	1006 (93,2 %)	1240 (90,4%)	
Les deux parents d'origine étrangère	73 (6,8 %)	132 (9,6%)	
<b>Zone de résidence à la naissance, n (%)</b>			0,768
Paris	671 (62,1 %)	861 (62,7%)	
Banlieue	409 (37,9 %)	512 (37,3%)	
<b>Âge de la mère à la naissance, n (%)</b>			<b>0,032</b>
Moins de 30 ans	1007 (54,7 %)	366 (59,7%)	
30 ans ou plus	833 (45,3 %)	247 (40,3%)	
<b>Au moins une sœur ou un frère à la naissance, n (%)</b>	494 (45,7 %)	634 (46,2%)	0,830
<b>Allaitement à la naissance, n (%)</b>	839 (78,3 %)	918 (68,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antécédents parentaux d'allergies, n (%)</b>	581 (53,8 %)	722 (52,6%)	0,551
<b>Tabagisme de la mère durant la grossesse, n (%)</b>	103 (9,5 %)	140 (10,2%)	0,587
<b>Présence de fumeurs au domicile à la naissance, n (%)</b>	238 (22,1 %)	272 (20,0%)	0,206
<b>Sifflements durant la première année de vie, n (%)</b>	244 (23,9 %)	283 (23,3%)	0,735
<b>Toux nocturne durant la première année de vie, n (%)</b>	154 (15,1 %)	182 (15,0%)	0,944
<b>Eruptions cutanées durant la première année de vie, n (%)</b>	156 (15,3 %)	216 (17,8%)	0,114
<b>Symptômes évocateurs de rhinite durant la première année de vie, n (%)</b>	246 (24,1 %)	305 (25,1%)	0,575

<sup>a</sup> Comparaison par le test du Chi-2.



## I.2. Mode et cadre de vie des enfants

La répartition des principales caractéristiques du mode et du cadre de vie des enfants de la cohorte PARIS, qui sont susceptibles d'être des facteurs associés aux pathologies respiratoires/allergiques, est résumée dans les paragraphes suivants.

Dans l'ensemble de notre échantillon, un peu plus de la moitié des enfants (52,8 %) avaient des antécédents parentaux d'allergie (asthme, dermatite atopique, rhume des foins). Dans le détail, 20,0 % avaient des antécédents parentaux d'asthme, 18,3 % des antécédents parentaux de dermatite atopique et 35,8 % des antécédents parentaux de rhume des foins. Parmi les mères, 32,7 % déclaraient avoir déjà eu une pathologie allergique (10,0 % de l'asthme, 11,6 % de la dermatite atopique et 20,3 % le rhume des foins).

Durant la grossesse, 11,3 % des mères ont déclaré avoir fumé des cigarettes : 10,8 % pendant le premier trimestre, 8,2 % pendant le deuxième trimestre et 7,6 % pendant le troisième trimestre. Parmi les mères fumeuses, quatre sur dix consommaient au moins cinq cigarettes par jour. Un peu plus d'un tiers des mères (34,7 %) ont consommé des médicaments durant la grossesse, principalement des antibiotiques (dans 41,8 % des cas) et des antispasmodiques (dans 29,0 % des cas).

Environ un tiers (33,8 %) des enfants étaient nés au printemps, contre 17,0 % l'été, 22,3 % l'automne et 26,9 % l'hiver. Il y avait 72,2 % des nouveau-nés qui étaient allaités au sein à la naissance (52,0 % exclusivement au sein, 20,2 % au sein et au biberon). La proportion d'enfants allaités au sein était de 53,2 % à 3 mois, 26,9 % à 6 mois, 11,7 % à 9 mois et 7,2 % à 12 mois. S'agissant de la garde de l'enfant, 20,1 % étaient gardés en collectivité (crèche collective, crèche parentale, halte-garderie) à 6 mois, 37,4 % à 12 mois, 47,2 % à 18 mois et 54,3 % à 24 mois. Durant la première année de vie, 43,7 % des enfants ont eu au moins une infection des voies respiratoires basses (bronchite ou bronchiolite) et 17,6 % en ont eu au moins deux. Un peu plus d'un tiers des enfants (36,7 %) ont eu au moins une infection des voies respiratoires basses durant la deuxième année de vie, 22,7 % durant la troisième année de vie et 12,6 % des enfants ont eu une bronchite à 8-9 ans.

Durant la première année de vie, 28,6 % des enfants ont connu un événement familial stressant : 16,6 % ont été confrontés au décès d'un proche, 9,8 % à des problèmes majeurs de santé dans leur entourage, 5,1 % à la perte de l'emploi d'un de leur parent, et 1,5 % au divorce de leurs parents. Au total, 21,0 % des parents ont divorcé au cours des 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte.

Concernant les animaux domestiques, 4,7 % des familles possédaient un chien et 12,3 % possédaient un chat à la naissance de l'enfant. Dans la moitié des foyers avec un chien ou un chat, celui-ci était autorisé à rentrer dans la chambre de l'enfant. Au cours du suivi, environ 10 % des familles ont fait l'acquisition d'un chien, et 27,8 % d'un chat. À la naissance des enfants, il y avait des traces d'humidité/moisissures dans 30,4 % des logements : des tâches d'humidité dans 22,7 %, des odeurs de moisi dans 5,1 %, des tâches de moisissures dans 15,9 % et des infiltrations d'eau dans 10,8 % des domiciles. Au moins deux de ces signes d'humidité/moisissures étaient présents dans 16,1 % des logements à la naissance et dans 12,8 % des logements à 8-9 ans.

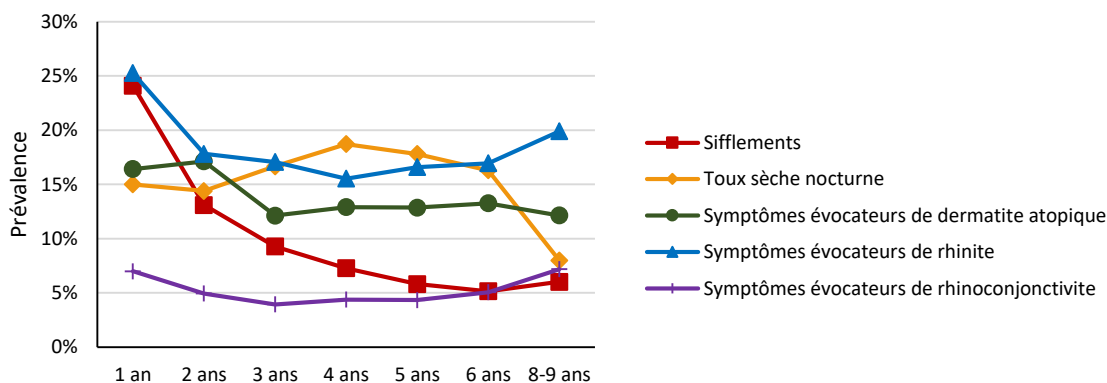
Durant la première année de vie, la présence d'un fumeur au domicile (parent ou autre) était rapportée pour 28,7 % des nouveau-nés. Il était consommé au moins 10 cigarettes par jour dans 4,6 % des domiciles. La proportion d'enfants vivant dans un logement où étaient fumées des cigarettes diminuait au cours du suivi (18,3 % à 2 ans, 18,6 % à 3 ans, 17,4 % à 4 ans, 17,5 % à 5 ans, 16,3 % à 6 ans et 12,5 % à 8-9 ans. Enfin, le gaz était utilisé comme énergie de chauffage ou de cuisson dans 48,0 % des logements à la naissance et dans 43,8 % des logements à 8-9 ans.

### I.3. Santé respiratoire et allergies des enfants

L'objectif de cette partie est de décrire, dans un premier temps, la symptomatologie respiratoire/allergique ainsi que les diagnostics de maladies allergiques qui ont été posés chez les enfants de la cohorte PARIS tout au long de leur suivi. Les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires et des tests allergologiques lors des bilans clinico-biologiques seront ensuite détaillés.

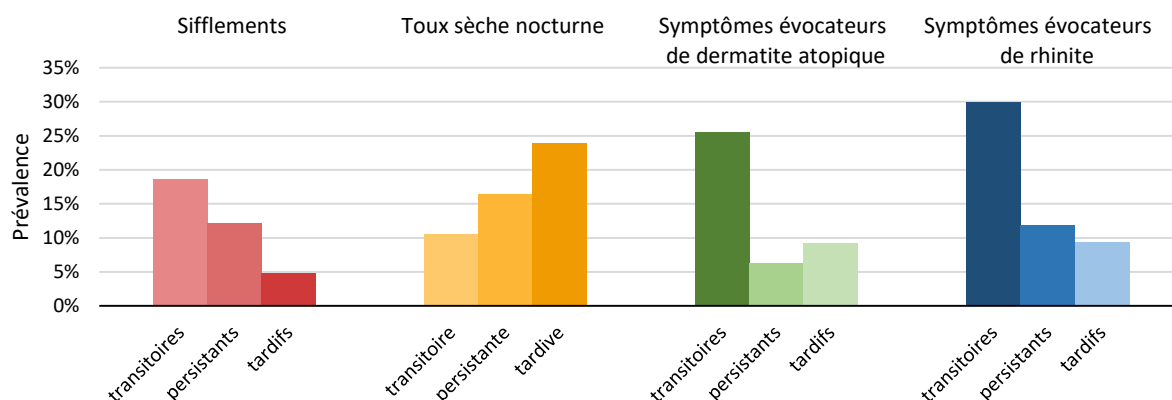
#### I.3.1. Symptomatologie respiratoire/allergique

La Figure 30 représente l'évolution des prévalences des symptômes respiratoires/allergiques durant les 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte de naissances PARIS. À 1 an, environ un quart des enfants (24,1 %) souffraient de sifflements. La prévalence des sifflements décroissait ensuite rapidement pour se stabiliser autour de 6 % après 4 ans. La prévalence de la toux sèche nocturne atteignait son maximum à 4 ans (18,7 %) avant de diminuer jusqu'à 8-9 ans (8,0 %). La prévalence des symptômes évocateurs de dermatite atopique était plutôt stable durant le suivi : un peu au-dessus de 15 % à 1 et 2 ans, légèrement en-dessous ensuite. Un quart des enfants ont eu des symptômes évocateurs de rhinite durant leur première année de vie (25,3 %). La prévalence de ces symptômes baissait jusqu'à 4 ans (15,5 %) avant de remonter pour atteindre 19,9 % à 8-9 ans. Enfin, la prévalence des symptômes évocateurs de rhinoconjonctivite se situait aux alentours de 5 % durant le suivi, avec une hausse à 8-9 ans.



**Figure 30.** Évolution des prévalences de symptômes respiratoires/allergiques durant les 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte de naissances PARIS.

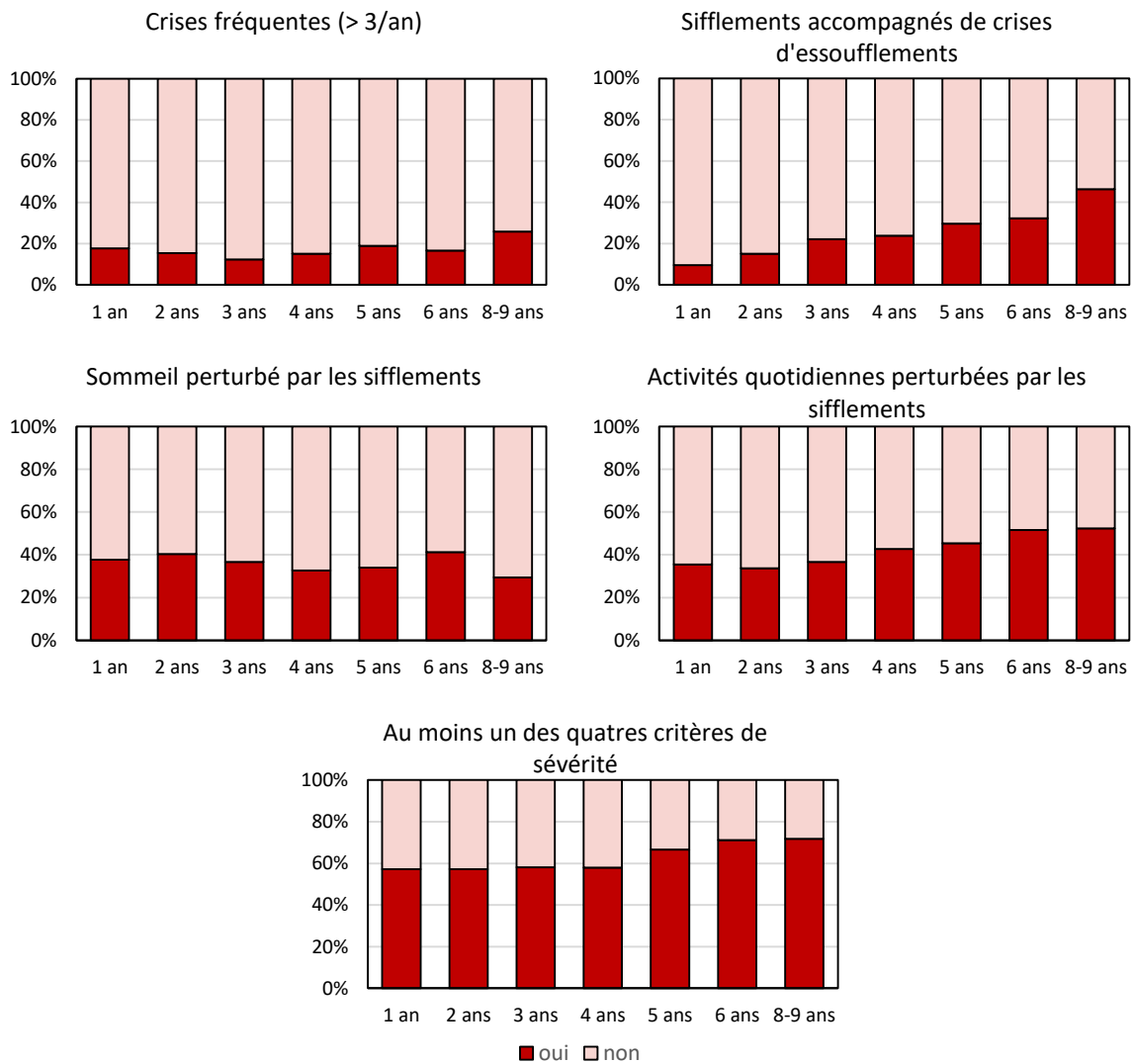
Dans la cohorte PARIS, 18,6 % des enfants ont eu des sifflements transitoires, c'est-à-dire des sifflements à 1 ou 2 ans qui ne se sont pas prolongés après 4 ans, 4,8 % ont eu des sifflements tardifs, c'est-à-dire uniquement après 4 ans, et 12,1 % ont eu des sifflements persistants, c'est-à-dire durant les 2 premières années de vie et après 4 ans (Figure 31). Il y avait 23,8 % des enfants de la cohorte PARIS qui ont souffert de toux sèche nocturne tardive, contre 10,4 %, de toux sèche nocturne transitoire et 16,4 %, de toux sèche nocturne persistante. Un quart (25,5 %) des enfants ont été atteints de symptômes transitoires évocateurs de dermatite atopique, 9,2 %, de symptômes tardifs évocateurs de dermatite atopique et seulement 6,3 %, de symptômes évocateurs de dermatite atopique qui ont persisté durant l'enfance. Quant aux symptômes évocateurs de rhinite, ils ont été transitoires, tardifs et persistants pour respectivement 30,0 %, 9,4 % et 11,9 % des enfants de l'étude.



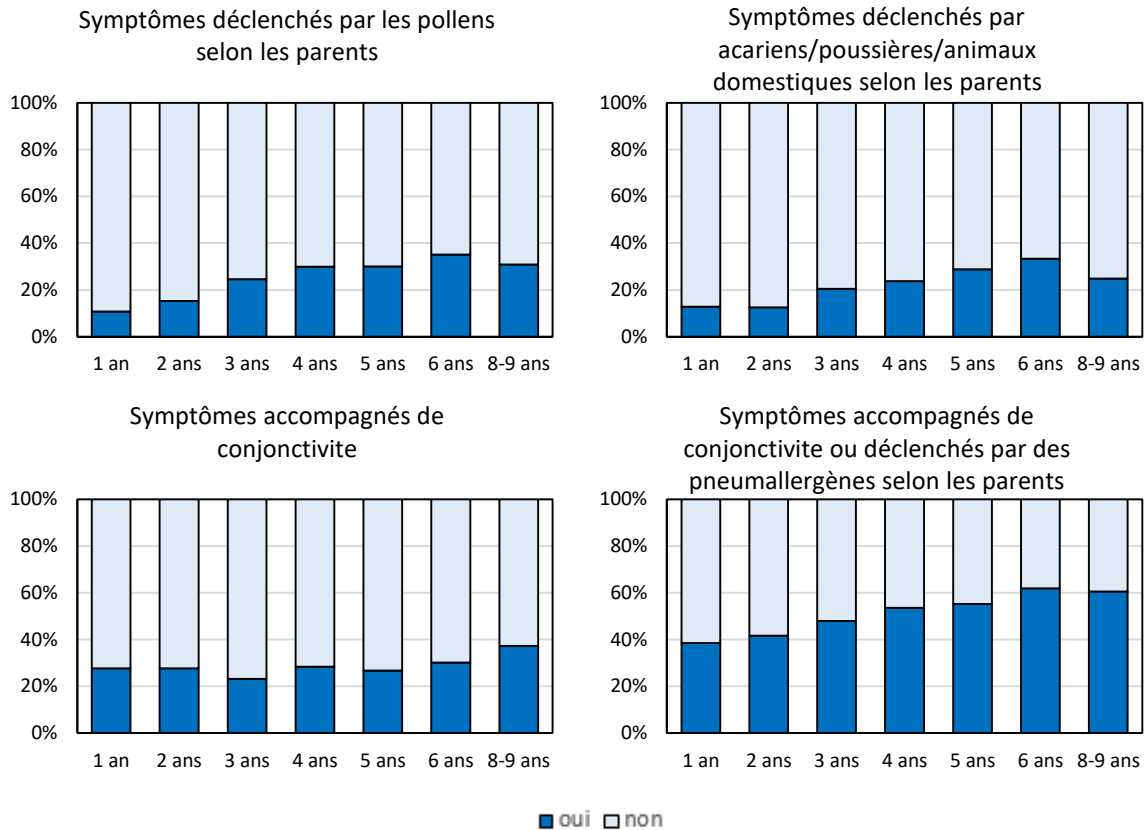
**Figure 31.** Prévalences des symptômes transitoires, persistants et tardifs évocateurs de maladies respiratoires/allergiques durant les 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte de naissances PARIS.

Les sifflements présentaient au moins un signe de sévérité dans environ 6 cas sur 10 durant les quatre premières années de vie, puis dans environ 7 cas sur 10 entre 5 et 8-9 ans (Figure 32). Quasiment la moitié (46,4 %) des sifflements étaient accompagnés de crises d'essoufflements à 8-9 ans, contre seulement 9,5 % à 1 an. Durant la première année de vie, environ un tiers (35,4 %) des sifflements perturbaient le quotidien des enfants, selon leurs parents. À 8-9 ans, cette proportion s'élevait à 52,3 %, soit un peu plus de la moitié. Tout au long du suivi, entre 30 % et 40 % des sifflements avaient un impact sur le sommeil des enfants. Environ un quart (25,9 %) des sifflements à 8-9 ans se manifestaient sous la forme de crises fréquentes.

Selon les parents, les symptômes évocateurs de rhinite étaient accompagnés de conjonctivite ou déclenchés par des pneumallergènes dans un peu plus d'un tiers des cas durant la petite enfance. Cette proportion augmentait tout au long de l'enfance pour atteindre environ 60 % à l'âge de fréquentation de l'école primaire (Figure 33). A 1 an, environ 10 % des symptômes évocateurs de rhinite étaient déclenchés par des pollens d'après les parents, contre 30 % après 4 ans.



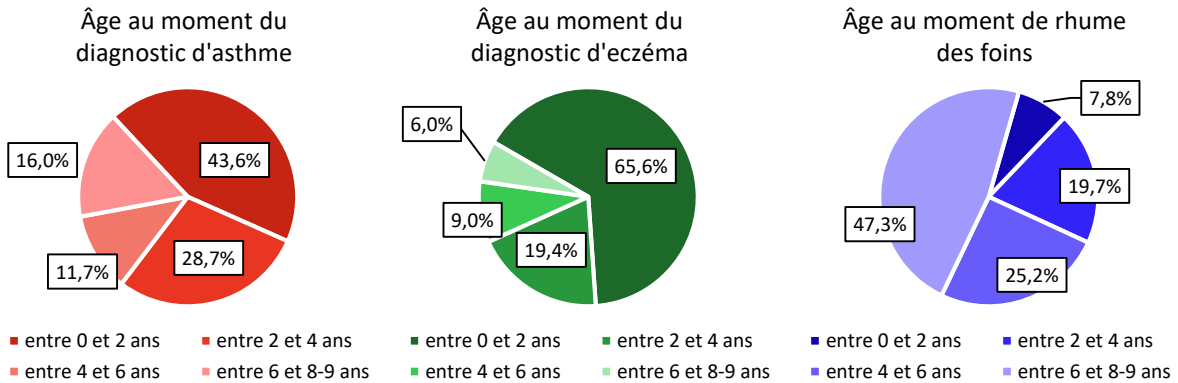
**Figure 32.** Proportions des sifflements associés à des critères de sévérité (crises fréquentes, accompagnées d'essoufflements, perturbant le sommeil ou les activités quotidiennes de l'enfant) à chaque âge du suivi chez les enfants siffleurs de la cohorte PARIS.



**Figure 33.** Proportions des symptômes de rhinite potentiellement d'origine allergique, car accompagnés de conjonctivite ou déclenchés par des pneumallergènes selon les parents, à chaque âge du suivi chez les enfants ayant des symptômes de rhinite dans la cohorte PARIS.

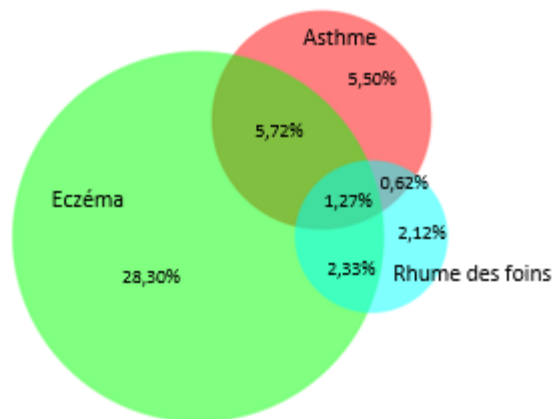
### I.3.2. Diagnostics de maladies respiratoires/allergiques et traitements

Dans la cohorte PARIS, au cours des 8-9 premières années de vie, 13,1 % des enfants ont eu un diagnostic d'asthme, 37,6 %, un diagnostic d'eczéma et 6,3 %, un diagnostic de rhume des foies. La Figure 34 présente la tranche d'âge à laquelle ont été portés ces diagnostics. Les diagnostics d'asthme et d'eczéma ont plutôt été posés au début de l'enfance. À l'inverse, pour le rhume des foies, la plupart des diagnostics ont été portés entre 6 et 8-9 ans. Les âges moyens de diagnostic pour l'asthme, l'eczéma et le rhume des foies étaient respectivement de 3,0 ans, 2,1 ans et 5,3 ans.



**Figure 34.** Répartition des diagnostics d'asthme, d'eczéma et de rhume des foins selon les tranches d'âges auxquelles ils ont été portés, au cours des 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte PARIS.

Comme l'illustre le diagramme de Venn dans la Figure 35, un peu moins de la moitié (45,9 %) des enfants de la cohorte PARIS ont reçu un diagnostic d'asthme, d'eczéma et/ou de rhume des foins au cours de leurs 8-9 premières années de vie. La présence concomitante de plusieurs diagnostics différents a été rapportée chez 9,9 % des enfants de l'étude (essentiellement asthme et eczéma).



**Figure 35.** Morbidity et comorbidités allergiques (diagnostic d'asthme, d'eczéma et de rhume des foins) chez les enfants de la cohorte PARIS au cours des 8-9 premières années de vie.

Concernant les traitements, un tiers des enfants de la cohorte PARIS (33,4 %) ont déjà pris un bronchodilatateur entre 0 et 8-9 ans (dans 36,5 % des cas uniquement en cas de besoin, dans 50,4 % des cas par cures courtes et dans 13,1 % des cas par cures longues). Un enfant sur cinq s'est déjà vu prescrire des corticoïdes inhalés (dans 16,0 % des cas uniquement en cas de besoin, dans 45,0 % des cas par cures courtes et dans 39,0 % des cas par cures longues). A 8-9 ans, respectivement 8,7 % et 4,7 % des participants à l'étude prenaient toujours des bronchodilatateurs et des corticoïdes inhalés. L'utilisation de dermocorticoïdes a quant à elle été rapportée pour 14,0 % des enfants de la cohorte. Enfin, à l'âge de 8-9 ans, un quart des enfants (25,2 %) prenaient des corticoïdes nasaux, et 14,5 % étaient traités par des antihistaminiques contre la rhinite allergique.

### I.3.3. Fonction respiratoire

Lors du bilan clinico-biologique de 8-9 ans, les tests spirométriques ont été réussis par 1019 enfants de la cohorte PARIS, et 15,6 % de ces enfants ont dû s'y reprendre à plus de trois fois avant de réaliser une manœuvre spirométrique jugée satisfaisante. Le Tableau XIV présente les distributions des valeurs brutes et des valeurs exprimées en pourcentage de la valeur théorique (calculée à partir des équations de référence de l'ERS (221)) des paramètres mesurés lors de l'EFR.

Cinquante enfants (4,9 %) avaient un VEMS inférieur à 85 % de la valeur théorique, 19 enfants (1,9 %) un VEMS inférieur à 80 % de la valeur théorique et pour 77 enfants (7,6 %), le rapport VEMS/CVF était inférieur à 80 %. Après la prise d'un bronchodilatateur, les participants ont enregistré en moyenne un gain de 3,9 % de leur VEMS, et ce gain était supérieur à 12 % pour 6,1 % des enfants.

Concernant les mesures de la FeNO, obtenues pour 907 enfants, la valeur moyenne ( $\pm$  écart-type) était de  $16,3 \pm 12,0$  ppb. Par rapport aux seuils proposés par l'ATS (222), 168 participants (18,5 %) avaient une FeNO supérieure à 20 ppb, et 65 participants (7,2 %), une FeNO supérieure à 35 ppb.

**Tableau XIV.** Distributions des différents paramètres mesurés lors de l'EFR du bilan clinico-biologique de 8-9 ans dans la cohorte PARIS.

	moyenne $\pm$ écart-type	p25	médiane	p75
<b>Avant la prise du bronchodilatateur</b>				
VEMS (L)	1,71 $\pm$ 0,26	1,53	1,70	1,88
VEMS (%th)	103,5 $\pm$ 11,1	96,1	102,8	111,2
CVF (L)	1,96 $\pm$ 0,33	1,73	1,93	2,17
CVF (%th)	104,5 $\pm$ 12,1	96,7	103,6	112,1
VEMS/CVF (%)	87,7 $\pm$ 5,5	84,4	87,8	91,3
DEM <sub>25-75</sub> (L/s)	2,21 $\pm$ 0,50	1,86	2,17	2,54
DEM <sub>25-75</sub> (%th)	106,5 $\pm$ 22,7	91,2	106,5	120,8
DEP (L/s)	3,83 $\pm$ 0,70	3,36	3,79	4,27
FeNO (ppb)	16,3 $\pm$ 12,0	10	13	18
<b>Après la prise du bronchodilatateur</b>				
VEMS (L)	1,79 $\pm$ 0,28	1,60	1,77	1,96
Changement par rapport au VEMS initial (%)	3,9 $\pm$ 5,7	0,6	3,5	6,8

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVF : capacité vitale forcée, DEM<sub>25-75</sub> : débit expiratoire maximal médian, DEP : débit expiratoire de pointe, FeNO : fraction exhalée du monoxyde d'azote, L : litres, L/s : litres par seconde, %th : pourcentage de la valeur théorique, ppb : partie par milliard, p25 : 25<sup>ème</sup> percentile, p75 : 75<sup>ème</sup> percentile.

Après ajustement sur le sexe, la taille, l'âge et l'origine géographique des enfants, les siffleurs persistants avaient un VEMS significativement plus bas que les non-siffleurs ( $\beta=-90,0$  mL ; IC<sub>95%</sub> [-166,6 ; -47,4]) (Tableau XV). Le VEMS tendait à être significativement plus bas chez les siffleurs transitoires ( $\beta=-33,0$  mL ; IC<sub>95%</sub> [-67,6 ; 0,9]). Par rapport aux non-siffleurs, le rapport VEMS/CVF étaient plus bas chez les siffleurs persistants ( $\beta=-2,6$  % ; IC<sub>95%</sub> [-3,8 ; 1,3]) et chez les siffleurs tardifs ( $\beta=-2,2$  % ; IC<sub>95%</sub> [-3,9 ; -0,5]), mais pas chez les siffleurs transitoires. Les siffleurs persistants et les siffleurs tardifs avaient également un gain du VEMS après la prise du bronchodilatateur significativement plus élevé que les non siffleurs, même si seulement 18,2 % et 9,5 % de ces enfants avaient un gain supérieur à 12 %. Enfin, les enfants avec un diagnostic d'asthme avaient un VEMS plus bas ( $\beta=-54,8$  mL ; IC<sub>95%</sub> [-87,2 ; -22,5]), un

VEMS/CVF plus bas ( $\beta=-2,4$  % ; IC<sub>95%</sub> [-3,4 ; -1,5]) et un meilleur gain du VEMS après la prise du bronchodilatateur ( $\beta=+2,7$  % ; IC<sub>95%</sub> [+1,7 ; +3,8]) que les enfants sans diagnostic.

**Tableau XV.** Associations de certains paramètres de la fonction respiratoire avec les symptômes évocateurs d'asthme et le diagnostic d'asthme entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.

	VEMS (mL)	VEMS/CVF (%)	Changement du VEMS après la prise du bronchodilatateur (%)
	$\beta$	$\beta$	$\beta$
<b>Sifflements</b>			
Non	référence	référence	référence
Transitoires	-33,0 (-67,0 ; 0,9)	-0,4 (-1,4 ; 0,6)	-0,1 (-1,1 ; 1,0)
Persistants	<b>-90,0 (-166,6 ; -47,4)</b>	<b>-2,6 (-3,8 ; -1,3)</b>	<b>+2,2 (0,8 ; 3,6)</b>
Tardifs	27,4 (-33,0 ; 87,8)	<b>-2,2 (-3,9 ; -0,5)</b>	<b>+2,1 (0,2 ; 3,9)</b>
<b>Toux nocturne</b>			
Non	référence	référence	référence
Transitoire	-28,1 (-70,8 ; 14,6)	<b>-1,4 (-2,6 ; -0,2)</b>	+0,4 (-1,0 ; 1,7)
Persistante	-35,8 (-75,8 ; 4,3)	-0,3 (-1,4 ; 0,9)	+0,7 (-0,5 ; 2,0)
Tardive	20,2 (-14,8 ; 55,3)	0,6 (-0,4 ; 1,6)	-0,5 (-1,6 ; 0,7)
<b>Diagnostic d'asthme</b>			
Non	référence	référence	référence
Oui	<b>-54,8 (-87,2 ; -22,5)</b>	<b>-2,4 (-3,4 ; -1,5)</b>	<b>+2,7 (1,7 ; 3,8)</b>

Modèles de régression linéaires ajusté sur le sexe, la taille, l'âge et l'origine géographique.

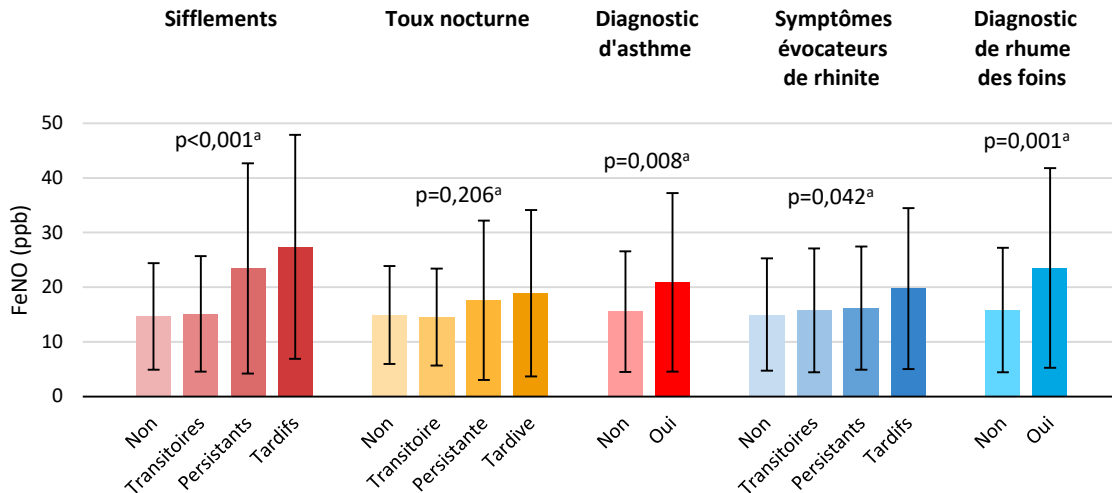
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVF : capacité vitale forcée, mL : millilitres.

Comme le montre la Figure 36, les siffleurs persistants (23,5 ppb) et les siffleurs tardifs (27,4 ppb) avaient une FeNO plus élevée que les non-siffleurs (14,7 ppb) et les siffleurs transitoires (15,1 ppb). Plus de la moitié des siffleurs tardifs (52,6 %) avaient une FeNO supérieure à 20 ppb et plus d'un quart (26,3 %) avaient une FeNO supérieure à 35 ppb. Les proportions correspondantes chez les siffleurs étaient respectivement de 37,1 % et 21,0 %.

Les enfants diagnostiqués comme étant asthmatiques avaient une FeNO significativement plus grande que les enfants non-diagnostiqués (20,9 ppb *versus* 15,5 ppb) (Figure 36). Un peu plus d'un tiers (33,6 %) des enfants avec un diagnostic d'asthme avait une FeNO supérieure à 20 ppb (contre 15,6% pour les enfants sans diagnostic d'asthme), et 18,0% des enfants avec un diagnostic d'asthme avait une FeNO supérieure à 35 ppb (contre 5,4 % pour les enfants sans diagnostic d'asthme).

La FeNO était également significativement plus élevée chez les enfants avec un diagnostic de rhume des foins par rapport aux enfants sans ce diagnostic (23,5 ppb *versus* 15,8 ppb) (Figure 36). Il y avait 41,8 % des enfants avec un diagnostic de rhume des foins qui avaient une FeNO supérieure à 20 ppb (contre 16,4 % pour les enfants sans diagnostic de rhume des foins), et 18,2 % des enfants avec un diagnostic de rhume des foins avaient une FeNO supérieure à 35 ppb (contre 6,5 % pour les enfants sans diagnostic de rhume des foins).





**Figure 36.** Distribution des niveaux de la FeNO suivant les symptômes et les diagnostics d'asthme et de rhume des foins entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.

<sup>a</sup> Comparaison par le test de Kruskal-Wallis.

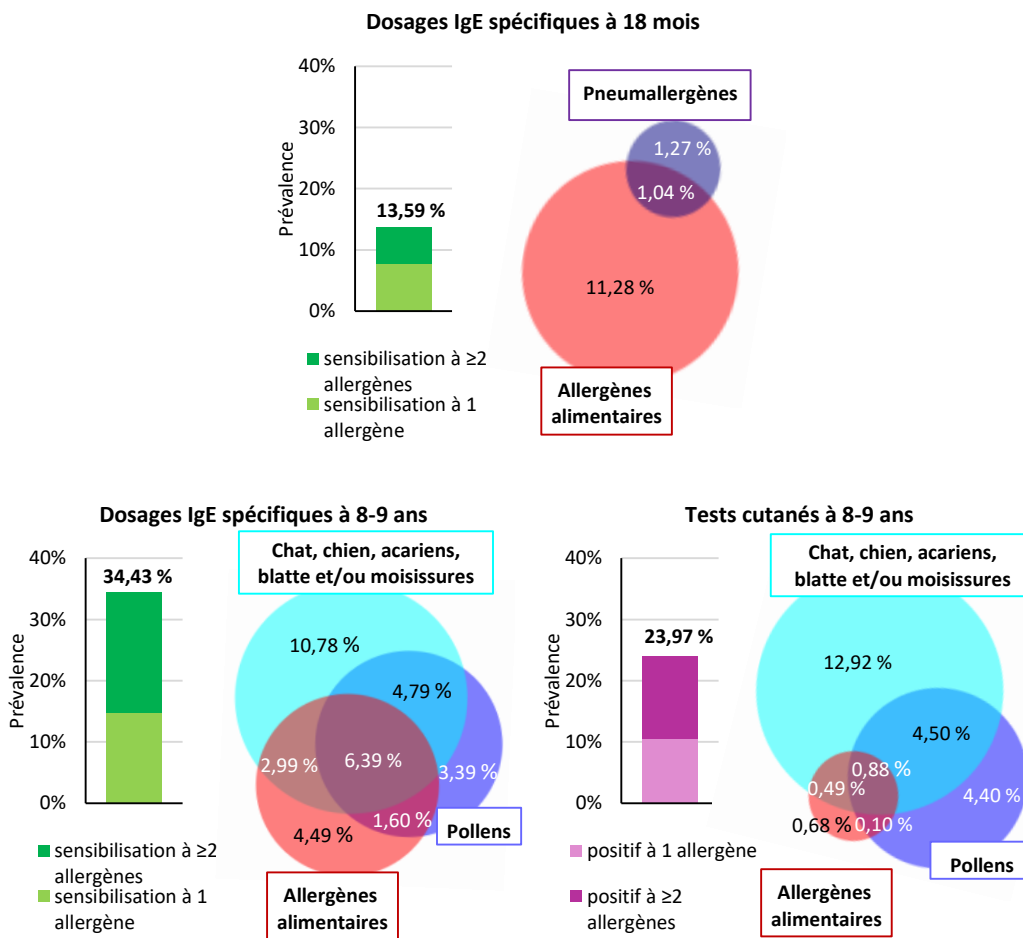
FeNO : fraction exhalée du monoxyde d'azote, ppb : partie par milliard.

### I.3.4. Sensibilisation allergénique

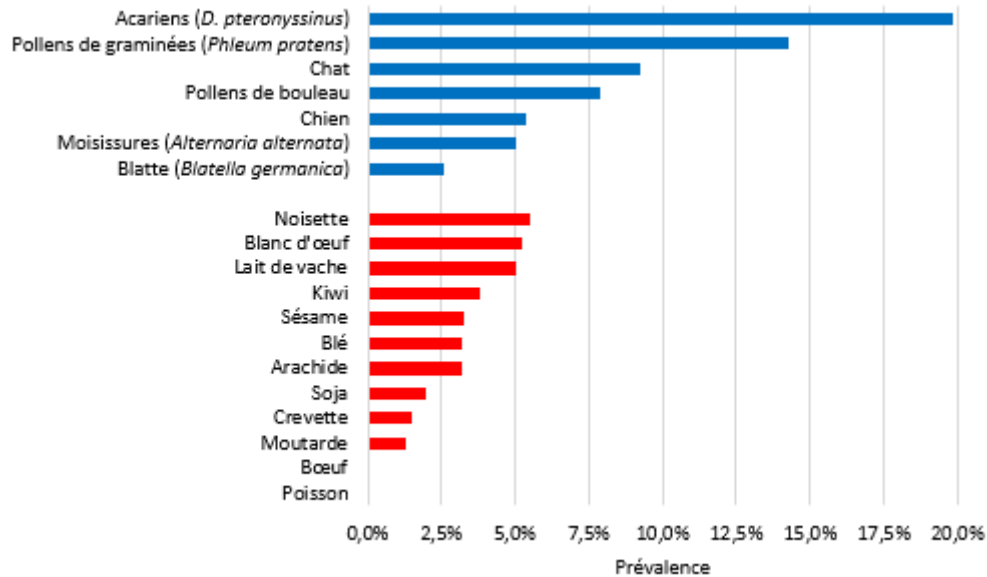
Le dosage des IgE spécifiques à 18 mois, réalisé sur 1861 des 2012 participants au bilan clinico-biologique de 18 mois, a montré que 13,6 % des enfants de la cohorte PARIS étaient sensibilisés à cet âge-là (7,6 % mono-sensibilisés et 6,0 % poly-sensibilisés) (Figure 37). Une très large majorité de ces enfants étaient sensibilisés à au moins un allergène alimentaire (dans neuf cas sur dix).

Au bilan clinico-biologique de 8-9 ans, le dosage des IgE a été effectué pour 1007 des 1080 participants. Il y avait 34,4 % des enfants qui étaient sensibilisés à cet âge-là (14,6 % mono-sensibilisés et 19,8 % poly-sensibilisés) (Figure 37). Un quart (25,0 %) des enfants à 8-9 ans étaient sensibilisés à au moins un pneumallergène « perannuel » (chat, chien, acariens, blatte et/ou moisissures), 16,2 % aux pollens et 15,5 % à au moins un allergène alimentaire. Le détail des allergènes responsables de ces sensibilisations est présenté dans la Figure 38.

Enfin, 1022 enfants ont fait les tests cutanés lors du bilan clinico-biologique de 8-9 ans. Ces tests se sont révélés positifs dans 24,0% des cas : 18,8 % des enfants étaient positifs à au moins un allergène « perannuel » et 9,9 % aux pollens.



**Figure 37.** Prévalences de la sensibilisation allergénique à 18 mois et à 8-9 ans dans la cohorte PARIS.



**Figure 38.** Prévalences des sensibilisations aux différents allergènes testés lors du dosage des IgE spécifiques à 8-9 ans dans la cohorte PARIS.

Le Tableau XVI décrit les associations entre les symptômes/diagnostics de maladies respiratoires/allergiques et la sensibilisation à 8-9 ans, évaluée par le dosage des IgE spécifiques, chez les enfants de la cohorte PARIS. Plus de la moitié des enfants avec des sifflements persistants (51,5 %), des sifflements tardifs (66,7 %), des symptômes persistants de rhinite (55,7 %) et des symptômes tardifs de rhinite (57,4 %) étaient sensibilisés à 8-9 ans. Plus d'un tiers des enfants avec des symptômes transitoires, persistants et tardifs de dermatite atopique étaient sensibilisés à 8-9 ans. Une sensibilisation allergénique était retrouvée chez 52,6 % des enfants avec un diagnostic d'asthme, chez 42,3 % des enfants avec un diagnostic d'eczéma et chez 70,2 % des enfants avec un diagnostic de rhume des foins. Le diagnostic d'asthme ainsi que les sifflements persistants et tardifs étaient principalement associés à la sensibilisation aux allergènes « perannuels » (chat, chien, acariens, blatte et/ou moisissures), tandis que les enfants avec un diagnostic de rhume des foins, des symptômes persistants de rhinite ou des symptômes tardifs de rhinite avaient des prévalences élevées de sensibilisation aux allergènes « perannuels », aux pollens et aux aliments.

**Tableau XVI.** Prévalences de la sensibilisation à 8-9 ans, évaluée par le dosage des IgE spécifiques, selon les symptômes/diagnostics de maladies respiratoires/allergiques des enfants de la cohorte PARIS.

	Sensibilisation à 8 ans :									
	à ≥ 1 allergène		à ≥ 2 allergènes		aux pollens		aux allergènes de chat, chien, acariens, blatte et/ou moisissures		aux allergènes alimentaires	
	%	p-value <sup>a</sup>	%	p-value <sup>a</sup>	%	p-value <sup>a</sup>	%	p-value <sup>a</sup>	%	p-value <sup>a</sup>
<b>Sifflements</b>										
Non	30,1 %		18,3 %		16,2 %		20,7 %		14,3 %	
Transitoires	30,5 %	<b>&lt;0,001</b>	14,9 %	<b>&lt;0,001</b>	11,9 %	0,298	21,6 %	<b>&lt;0,001</b>	10,3 %	<b>0,021</b>
Persistants	51,5 %		24,2 %		18,2 %		42,4 %		19,7 %	
Tardifs	66,7 %		43,6 %		22,5 %		57,5 %		28,2 %	
<b>Toux nocturne</b>										
Non	32,2 %		20,1 %		16,7 %		22,9 %		14,5 %	
Transitoire	32,2 %	0,711	16,7 %	0,804	15,6 %	0,994	26,7 %	0,813	11,1 %	0,366
Persistante	36,0 %		20,2 %		16,8 %		24,2 %		19,1 %	
Tardive	37,2 %		22,1 %		16,7 %		26,1 %		17,0 %	
<b>Diagnostic d'asthme</b>										
Non	31,7 %		17,5 %		15,3 %	0,063	21,7 %		13,9 %	
Oui	52,6 %	<b>&lt;0,001</b>	33,6 %	<b>&lt;0,001</b>	21,6 %		43,2 %	<b>&lt;0,001</b>	24,8 %	<b>0,001</b>
<b>Symptômes évocateurs de dermatite atopique</b>										
Non	29,7 %		16,6 %		12,9 %		20,8 %		11,6 %	
Transitoires	45,2 %	<b>0,003</b>	26,6 %	<b>0,025</b>	24,4 %	<b>0,004</b>	31,7 %	<b>0,012</b>	21,5 %	<b>0,007</b>
Persistants	34,1 %		22,7 %		18,2 %		20,5 %		22,7 %	
Tardifs	38,4 %		24,7 %		19,2 %		31,5 %		15,1 %	
<b>Diagnostic d'eczéma</b>										
Non	29,9 %		15,4 %		13,0 %	<b>&lt;0,001</b>	20,7 %	<b>&lt;0,001</b>	12,5 %	
Oui	42,3 %	<b>&lt;0,001</b>	27,2 %	<b>&lt;0,001</b>	21,6 %		31,7 %	<b>&lt;0,001</b>	20,2 %	<b>&lt;0,001</b>
<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b>										
Non	25,9 %		14,5 %		13,5 %		19,8 %		10,4 %	
Transitoires	32,2 %	<b>&lt;0,001</b>	15,6 %	<b>&lt;0,001</b>	12,0 %	<b>&lt;0,001</b>	20,2 %	<b>&lt;0,001</b>	12,7 %	<b>&lt;0,001</b>
Persistants	55,7 %		26,2 %		31,2 %		32,8 %		21,3 %	
Tardifs	57,4 %		44,4 %		33,9 %		47,7 %		31,5 %	
<b>Diagnostic de rhume des foins</b>										
Non	32,2 %		17,9 %		13,9 %	<b>&lt;0,001</b>	22,8 %	<b>&lt;0,001</b>	13,8 %	
Oui	70,2 %	<b>&lt;0,001</b>	47,4 %	<b>&lt;0,001</b>	49,2 %		52,5 %	<b>&lt;0,001</b>	40,4 %	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup> Comparaison par le test du Chi-2.

## I.4. Exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile

Cette partie s'intéresse aux expositions pré- et postnatales à la pollution atmosphérique d'origine automobile, qui y seront détaillées. De plus, l'exposition récente, c'est-à-dire la qualité de l'air dans les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans, sera également décrite.

### I.4.1. Exposition prénatale

Le Tableau XVII présente les niveaux moyens de NO<sub>x</sub> mesurés durant la grossesse par la station du réseau Airparif la plus proche du domicile de la mère. En moyenne, les mères étaient exposées à 72,1 ± 10,5 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> de NO<sub>x</sub> durant la période prénatale. Les mères vivant en banlieue lors de leur grossesse étaient significativement moins exposées que celles vivant dans Paris *intra-muros*.

**Tableau XVII.** Distribution des niveaux moyens d'oxydes d'azote mesurés par la station du réseau Airparif la plus proche du domicile de la mère durant la grossesse.

	moyenne ± écart-type	minimum	p25	médiane	p75	maximum	p-value <sup>a</sup>
<b>Exposition prénatale aux NO<sub>x</sub></b>							
<b>Grossesse entière</b> (µg/m <sup>3</sup> équivalents NO <sub>2</sub> )	72,1 ± 10,5	47,1	64,6	71,4	80,8	100,4	<0,001
- Paris <i>intra-muros</i>	74,0 ± 10,2	51,0	66,5	74,1	81,8	100,4	
- Banlieue	69,0 ± 10,1	47,1	62,0	68,9	77,5	91,5	
<b>1<sup>er</sup> trimestre de grossesse</b> (µg/m <sup>3</sup> équivalents NO <sub>2</sub> )	68,7 ± 20,7	30,2	50,5	68,7	85,4	120,8	
<b>2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse</b> (µg/m <sup>3</sup> équivalents NO <sub>2</sub> )	74,8 ± 21,7	30,3	55,3	77,2	93,4	120,8	
<b>3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse</b> (µg/m <sup>3</sup> équivalents NO <sub>2</sub> )	73,1 ± 20,5	30,2	54,7	73,7	89,5	121,7	

<sup>a</sup> Comparaison par le test de Mann-Whitney.

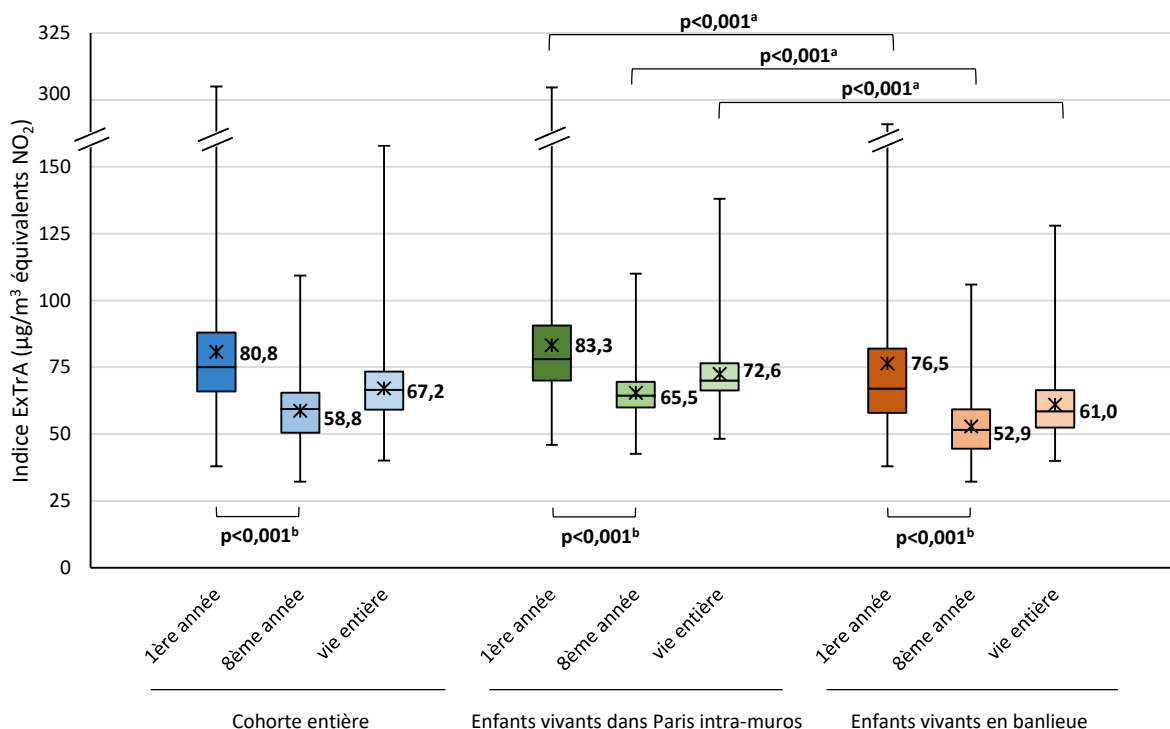
NO<sub>x</sub> : Oxydes d'azote, p25 : 25<sup>ème</sup> percentile, p75 : 75<sup>ème</sup> percentile.

De plus, les niveaux moyens de NO<sub>x</sub> mesurés durant la période prénatale étaient légèrement plus élevés chez les familles issues de catégories socio-professionnelles hautes que chez celles issues de catégories socio-professionnelles basses/moyennes (72,7 ± 10,5 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> *versus* 71,2 ± 10,5 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>, test de comparaison de Mann-Whitney : p<0,001).

### I.4.2. Exposition postnatale

Dans la cohorte PARIS, l'exposition moyenne aux NO<sub>x</sub>, modélisée grâce à l'indice ExTra, était de 80,8 ± 24,9 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> durant la première année de vie des enfants, significativement supérieure à celle durant la huitième année de vie (58,8 ± 12,1 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> ; test de comparaison de Mann-Whitney apparié : p<0,001). Cumulée sur les 8 premières années de vie, l'exposition moyenne aux NO<sub>x</sub> était de 67,2 ± 12,4 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>.

Ces concentrations étaient significativement plus élevées pour les enfants vivant dans Paris *intra-muros* que pour ceux vivant en banlieue. Par exemple, sur l'ensemble de la durée du suivi, les niveaux de NO<sub>x</sub> cumulés sur les 8 premières années de vie chez les participants parisiens étaient supérieurs de 11,6 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> à ceux des participants vivant en banlieue.



**Figure 39.** Distributions des niveaux moyens d'oxydes d'azote modélisés par l'indice ExTra dans la cohorte PARIS.

Les distributions sont représentées sous forme de boîtes à moustaches indiquant la médiane, les quartiles, le minimum et le maximum. Les croix représentent les moyennes des niveaux de NO<sub>x</sub>.

<sup>a</sup> Comparaison par le test de Mann-Whitney.

<sup>b</sup> Comparaison par le test de Mann-Whitney apparié.

Comparés aux autres, les enfants issus de catégories socio-professionnelles élevées étaient également un peu plus exposés aux NO<sub>x</sub> durant leur première année de vie ( $81,2 \pm 24,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents NO<sub>2</sub> *versus*  $80,2 \pm 25,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents NO<sub>2</sub>, test de comparaison de Mann-Whitney :  $p=0,001$ ), durant les 8 premières années de vie ( $67,7 \pm 12,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents NO<sub>2</sub> *versus*  $66,0 \pm 12,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents NO<sub>2</sub>, test de comparaison de Mann-Whitney :  $p=0,023$ ), mais pas durant leur huitième année de vie ( $59,1 \pm 12,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents NO<sub>2</sub> *versus*  $58,3 \pm 12,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  équivalents NO<sub>2</sub>, test de comparaison de Mann-Whitney :  $p=0,220$ ).

#### I.4.3. Qualité de l'air les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans

Selon l'indice ATMO, la qualité de l'air le jour du bilan clinico-biologique de 8-9 ans (et donc le jour de l'EFR) était bonne voire très bonne pour environ un tiers des participants (63,6 %) (Tableau XVIII). Au total, dans l'un des 5 jours précédant ce bilan, l'indice ATMO a été au moins une fois supérieur ou égal à 8 pour 13,7 % des participants, indiquant un état de l'air mauvais voire très mauvais.

**Tableau XVIII.** Valeurs de l'indice ATMO les jours précédant le bilan clinico-biologique à 8-9 ans des enfants de la cohorte PARIS.

	Indice ATMO le jour du bilan clinico-biologique à 8-9 ans	Indice ATMO la veille du bilan clinico-biologique à 8-9 ans	Indice ATMO maximum atteint dans les 5 jours précédant le bilan clinico-biologique à 8-9 ans
Très bon - bon (entre 1 et 4), n (%)	687 (63,6 %)	755 (69,9 %)	341 (40,8 %)
Moyen - médiocre (entre 5 et 7), n (%)	331 (30,7 %)	257 (23,8 %)	491 (45,5 %)
Mauvais - très mauvais (entre 8 et 10), n (%)	62 (5,7 %)	68 (6,3 %)	148 (13,7 %)

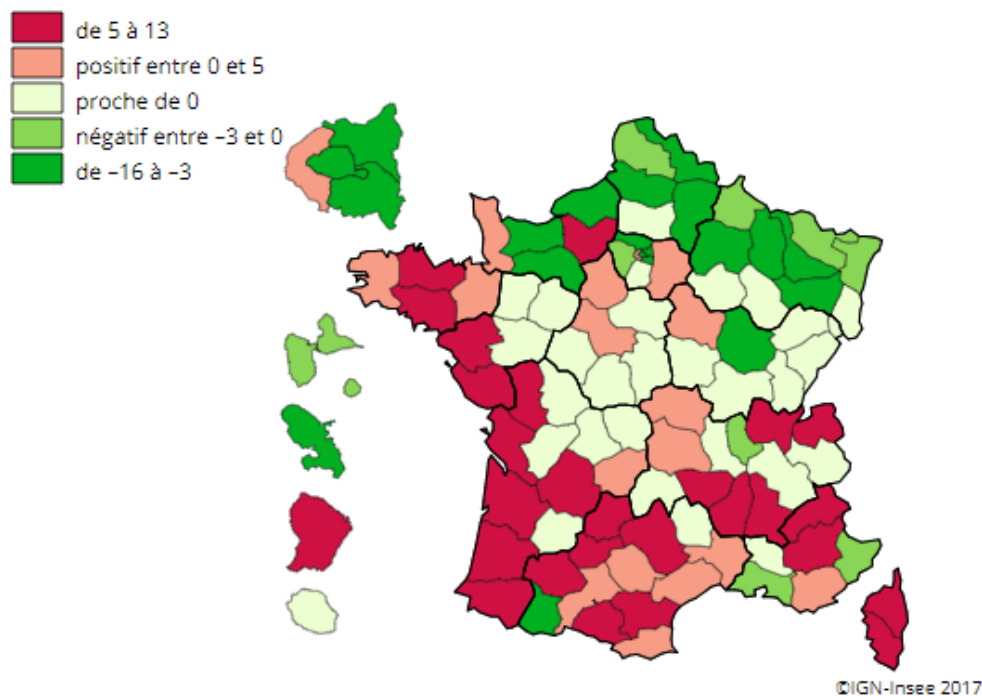
## I.5. Discussion

### I.5.1 Participation

La chute de la participation au cours du suivi est un phénomène inhérent au suivi prospectif de cohortes. En France, dans la cohorte de naissances EDEN (Etude des Déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant) dont les nouveau-nés étaient recrutés à Nancy ou à Poitiers, 66 % des enfants initialement inclus étaient toujours suivis à 5-6 ans (234). Dans la cohorte PELAGIE, une réponse aux questionnaires à 6 ans avait été obtenue pour 27,7 % des enfants initialement inclus (235).

D'après les données du réseau européen d'excellence GA<sup>2</sup>LEN (236) concernant la participation dans des cohortes de naissances étudiant l'asthme et l'allergie durant l'enfance, les taux d'attritions sont variables selon les études. Par exemple, 95 % des participants de la cohorte anglaise MAAS étaient toujours suivis à 5 ans, 88 % des participants de la cohorte néerlandaise PIAMA étaient toujours suivis à 6 ans, 84 % des participants de la cohorte suédoise BAMSE étaient toujours suivis à 9 ans, 80 % des participants de la cohorte allemande LISA étaient toujours suivis à 4 ans, 64 % des participants de la cohorte allemande GINI étaient toujours suivis à 4 ans, 58 % des participants de la cohorte allemande MAS étaient toujours suivis à 12 ans, et 43 % des participants de la cohorte espagnole AMICS-Barcelona étaient toujours suivis à 4 ans. Dans la cohorte italienne GASPII, 69,4 % des enfants initialement inclus sont toujours suivis à 8 ans (237), tandis que dans la cohorte crétoise RHEA, ce taux était de 41,6 % à 6 ans (238). À titre de comparaison, la proportion d'enfants toujours suivis à 8-9 ans dans la cohorte PARIS (63,9 %) s'inscrit dans la moyenne légèrement basse de ces études, malgré de nombreuses relances par courrier, téléphone ou mail effectuées par notre équipe. Il convient cependant de noter que les cohortes citées ne sont pas implantées dans des capitales, caractérisées par une forte mobilité des populations, à l'exception de la cohorte BAMSE à Stockholm, mais dont la taille de l'aire urbaine est très éloignée de celle de Paris (1,6 millions d'habitants, contre 12,6 pour l'agglomération parisienne). De fait, la principale explication à ces abandons est le déménagement des familles en dehors de notre zone d'étude, l'Île-de-France. Quatre fois sur cinq, ces familles partent vivre en province, en particulier dans les agglomérations nantaise, bordelaise, toulousaine ou lyonnaise. Dans un cas sur cinq, les déménagements ont lieu vers l'outre-mer ou à l'étranger.

Cette mobilité est cohérente avec les récentes données de l'Insee qui montrent des mouvements migratoires élevés à Paris et dans la petite couronne (Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne) (239). Paris, les Hauts-de-Seine et le Val-de-Marne affichent des taux annuels de migration déficitaires concernant la population des actifs (dans laquelle s'inscrivent les parents des enfants de la cohorte PARIS), à l'inverse de la côte atlantique, de l'Occitanie et du Sud de la France (Figure 40). Ces mouvements sont la conséquence d'un changement professionnel, d'une envie d'accéder à la propriété ou de vivre dans une maison, ou de la volonté de retourner dans sa région après avoir fait ses études et débuté sa vie professionnelle sur Paris.



Lecture : dans le département du Finistère, le taux annuel de migration des actifs, est positif et compris entre 0 et 5 migrations d'actifs pour 1 000 actifs.  
 Champ : actifs, en emploi ou en recherche d'emploi, résidant en France depuis plus d'un an au moment du recensement de la population.  
 Source : Insee, recensement de la population 2014, exploitation complémentaire.

**Figure 40.** Taux annuels de migration résidentielle interdépartementale chez les actifs sur l'ensemble du territoire français en 2014 (d'après les statistiques de l'Insee (239)).

Concernant la participation aux bilans clinico-biologiques, 60,9 % des enfants toujours suivis à 18 mois ont participé au bilan proposé à cet âge, contre seulement 44,0 % pour le bilan de 8-9 ans. Cette baisse peut être en partie imputable à la réforme des rythmes scolaires à partir de la rentrée 2013. En effet, les bilans clinico-biologiques étaient réalisés le mercredi, qui est devenu un jour d'école à partir de cette date. Il était dès lors bien plus difficile pour les familles de se libérer pour consacrer une demi-journée au bilan en dehors des vacances scolaires. D'autres contraintes pouvaient empêcher les parents d'être disponibles en semaine, comme les obligations professionnelles ou la garde du petit frère/de la petite sœur.

Comme l'indique le profil des familles ayant été incluses dans la cohorte PARIS, les professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) basses sont sous-représentées dans notre étude (213). Cette tendance se confirme tout au long du suivi où un niveau de PCS élevé et une origine française des parents étaient associés à une meilleure participation et à un plus faible taux d'attrition. Une meilleure adhésion des familles appartenant à des catégories socioprofessionnelles élevées est généralement observée dans les autres études prospectives de cohorte en population générale (28,204). Cela peut s'expliquer par une plus forte sensibilité de ces familles pour une telle démarche scientifique, un plus grand intérêt pour les problématiques environnementales, et ainsi une volonté plus grande d'y consacrer du temps. D'autres facteurs, d'ailleurs liés au niveau de PCS, se retrouvent aussi associés à la participation à notre étude : les enfants toujours suivis à 8-9 ans ont été plus souvent allaités au sein et ont moins souvent été exposés au tabagisme maternel que ceux qui ont été perdus de vue. S'agissant de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile, les niveaux moyens de NO<sub>x</sub> sur l'ensemble du suivi étaient plus élevés chez les enfants de



catégories socioprofessionnelles élevées (67,7 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>) que chez ceux des familles les moins favorisées (66,0 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>). Néanmoins, cette différence, bien que statistiquement significative, était modérée. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les familles appartenant aux niveaux de PCS les plus élevés vivent le plus souvent au centre de Paris, où les niveaux de pollution sont plus forts.

En revanche, il n'y avait pas de différences entre les participants et les non-participants concernant la symptomatologie respiratoire/allergique durant la 1<sup>ère</sup> année de vie. En outre, les enfants toujours dans le file active de l'étude étaient semblables aux enfants perdus de vue au regard des antécédents parentaux d'asthme et d'allergies, contrairement à ce qu'on aurait pu craindre. En effet, certains auteurs montrent que les parents sans antécédents d'asthme ou d'allergies sont moins enclins à poursuivre le suivi car moins concernés par la thématique et moins conscients des bénéfices que leur enfant pourra en tirer. Au contraire, d'autres décrivent une participation moins forte chez les enfants allergiques car l'étude est perçue comme un poids supplémentaire par les familles, en plus du suivi « traditionnel » de leur enfant malade (236).

Le fait que les participants soient issus de catégories socioprofessionnelles plus élevées que les non-participants constitue un biais de sélection qui pourrait affecter la généralisation de nos résultats. Néanmoins, cela ne devrait pas compromettre la validité des associations trouvées dans l'analyse étiologique. En effet, il a été montré que lorsque la participation au suivi d'une cohorte était associée à des facteurs d'exposition, c'est-à-dire à des variables « explicatives », mais n'était pas influencée par l'état de santé, c'est-à-dire par des variables « à expliquer », seule une attrition substantielle (>60 %) avait un effet sur le sens des associations rapportées, *via* une perte significative de puissance dans l'échantillon (240). En revanche, lorsque la perte des sujets durant le suivi était également liée à l'état de santé de ces derniers, un taux d'attrition bien plus faible (<20 %) pouvait s'avérer problématique pour la validité des résultats. Dans notre cas, la non-participation au suivi étant indépendante de la santé respiratoire/allergique des enfants et des antécédents allergiques de leurs parents, les résultats de l'analyse étiologique ne devraient pas être remis en cause, malgré la surreprésentation des PCS élevées parmi les enfants toujours suivis à 8-9 ans.

### **I.5.2. Symptômes et diagnostics de maladies respiratoires/allergiques**

Dans la cohorte PARIS, le recueil des données relatives aux symptômes évocateurs de pathologies respiratoires/allergiques a été effectué grâce à des questions standardisées issues de l'étude ISAAC, ce qui nous permet de comparer nos données à celles issues d'autres études épidémiologiques.

Dans notre étude, 13,1 % des enfants avaient reçu un diagnostic d'asthme durant les 8-9 premières années de vie, ce qui était cohérent avec les données disponibles à l'échelle nationale : les résultats du cycle triennal d'enquêtes de santé de la Drees indiquaient que 12,3 % des enfants de 9-10 ans avaient déjà eu de l'asthme, et cette proportion était de 12,7 % à 11-14 ans selon l'enquête décennale de l'Insee (57). Néanmoins, dans notre étude, la prévalence des sifflements dans les 12 derniers mois (6,0 %) était plus basse que celles rapportées par la Drees (8,5 %) ou par l'Insee (8,3 %). Cette différence est possiblement due au fait que nos enfants étaient un peu plus fréquemment traités : 12,2 % avait reçu un traitement (bronchodilatateurs et/ou corticoïdes) pour améliorer leur respiration dans les 12 derniers mois, contre 8,0 % dans l'enquête menée par la Drees (57). Dans la cohorte française de naissances ELFE (Etude longitudinale française depuis l'enfance), un peu plus d'un quart des enfants ont eu des sifflements durant leur première année de vie (27,5%), ce qui est cohérent avec nos résultats (241). La prévalence des symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois chez les enfants de la cohorte PARIS (12,1 %) était comparable à celle retrouvée dans l'étude des Six Villes (12,5 %) (169), contrairement à la prévalence des symptômes de rhinoconjonctivite, plus grande dans l'étude des Six Villes (11,0 % contre 7,2 %), ce qui pouvait être

expliqué par le fait que notre échantillon était composé d'enfants plus jeune (8-9 ans dans notre étude, 10-11 ans dans l'étude des Six Villes). Or, on sait que la prévalence de la rhinite allergique augmente avec l'âge.

Au niveau européen, au sein du réseau MeDALL, une étude poolée de sept cohortes européennes de naissances (dont la cohorte PARIS, ainsi que les cohortes BAMSE [Suède], DARC [Danemark], GINIplus [Allemagne], LISApplus [Allemagne], MAS [Allemagne] et PIAMA [Pays-Bas]) présente les prévalences de symptômes et de diagnostics de pathologies respiratoires/allergiques issues d'un échantillon d'environ 15 000 enfants de 8-10 ans (43). Un peu plus d'un tiers des enfants avaient déjà eu un diagnostic de dermatite atopique (34,6 %), comme dans notre étude (37,7 %). Le diagnostic de rhinite allergique avait été posé pour 15,9 %, tandis que seulement 6,4 % des enfants de la cohorte PARIS avait déjà eu un diagnostic de rhume des foins. Il est possible que cette différence soit liée à l'énoncé de la question posée aux parents : dans le réseau MeDALL, il était demandé si l'enfant avait déjà reçu un diagnostic de rhume des foins/rhinite allergique (*hay fever/allergic rhinitis*), alors que dans la cohorte PARIS n'était mentionné que le rhume des foins, qui peut implicitement ne faire référence qu'à de la rhinite allergique saisonnière. Il y avait un peu plus d'enfants avec un diagnostic d'asthme au sein du réseau MeDALL (15,4 % contre 13,2 %). La prévalence des sifflements durant les 12 derniers mois était aussi plus haute dans le réseau MeDALL (10,1 % contre 6,0 %), mais les enfants y étaient moins fréquemment traités contre les problèmes respiratoires que dans la cohorte PARIS (9,4 % contre 12,2 %). Il y avait également plus de symptômes de dermatite atopique (14,6 % contre 12,1 %) et de rhinite (23,3 % contre 19,39 %) durant les 12 derniers mois dans le réseau MeDALL, ce qui pourrait aussi s'expliquer, comme pour les sifflements, par une prise en charge moins fréquente des enfants, même si aucune donnée n'est disponible pour étayer cette hypothèse.

En comparaison avec d'autres cohortes européennes, la proportion d'enfants ayant déjà eu un diagnostic d'asthme dans la cohorte PARIS s'inscrivait dans la fourchette des prévalences rapportées : 11,8 % au cours des 9-10 premières années de vie dans la cohorte norvégienne OBC (150), 12,6 % au cours des 9-14 premières années de vie dans une cohorte italienne (158), 15,1 % au cours des 7 premières années de vie dans la cohorte britannique MCS (242) ou encore 20,1 % au cours des 7,5 premières années de vie dans la cohorte anglaise ALSPAC (126). Le fait que les cohortes britanniques affichent les plus hautes prévalences d'asthme en Europe de l'Ouest est cohérent avec les données issues de la phase III de l'étude multicentrique ISAAC sur la prévalence des maladies allergiques durant l'enfance à travers le monde (49).

Le suivi longitudinal des participants dans les cohortes de naissances permet de suivre l'évolution des différents symptômes évocateurs de maladies respiratoires/allergiques depuis la naissance. Dans notre étude, la prévalence des sifflements décroissait rapidement entre la première (24,1 %) et la troisième année de vie (9,3 %), avant de se stabiliser aux alentours de 6 %. Une trajectoire semblable était observée dans la cohorte néerlandaise PIAMA (de 26,1 % à 1 an à 5,6 % à 8 ans) (127), dans la cohorte italienne GASPII (de 28,9 % à 15 mois à 9,3 % à 7 ans) (152), dans la cohorte anglaise ALSPAC (de 24 % à 6 mois à 11 % à 7,5 ans) (127), et dans la cohorte britannique MCS (de 18,5 % à 3 ans à 11,4 % à 7 ans) (242). Là encore, les sifflements étaient plus fréquents vers 8 ans dans les études britanniques, conformément aux tendances observées à l'échelle mondiale dans l'étude multicentrique ISAAC (49). Dans la cohorte PIAMA, la prévalence des symptômes de dermatite atopique passait de 18 % à 1 an à 14 % à 11 ans (138), ce qui était là encore assez proche de ce qui était rapporté dans notre étude (de 16,4 % à 1 an à 12,1 % à 8 ans). Dans les cohortes anglaises MAAS et ALSPAC, les prévalences de symptômes évocateurs de dermatite atopique étaient bien plus élevées (de 35,6 % à 1 an à 27,8 % à 8 ans pour MAAS, de 27,2 % à 1 an à 19,5 % à 8 ans pour ALSPAC) (47). Néanmoins, dans ces études, il n'était pas nécessaire que les éruptions cutanées aient lieu dans des zones caractéristiques (plis des genoux et des coudes, avant-bras, visage, etc.) pour être considérées comme des symptômes de dermatite atopique, contrairement aux définitions plus restrictives

utilisées dans les cohortes PARIS et PIAMA. Concernant les symptômes de rhinite, leur évolution est rarement étudiée depuis la naissance du fait qu'il est difficile de distinguer l'origine infectieuse (rhume) ou non de ces symptômes durant la petite enfance. L'évolution des symptômes évocateurs de rhinite dans la cohorte PARIS (de 15,5 % à 4 ans à 19,9 % à 8-9 ans) était du même ordre de grandeur que dans l'étude du réseau MeDALL (de 14,4 % à 4 ans à 23,3 % à 8 ans) (43), mais se situait bien en-dessous des prévalences rapportées dans la cohorte MAAS (de 28,1 % à 5 ans à 28,9 % à 8 ans) (47), ce qui était là encore cohérent avec les résultats de l'étude multicentrique ISAAC sur la répartition des prévalences de symptômes de rhinite à travers le monde (52).

### I.5.3. Fonction respiratoire

Les distributions des volumes et débits respiratoires mesurés à 8-9 ans dans la cohorte PARIS et rapportés aux valeurs théoriques issues des équations de référence de l'ERS (221) étaient centrées autour de 100 %, ce qui signifiait que notre échantillon avait des paramètres de la fonction respiratoire semblables à ceux attendus en population générale.

Il est assez délicat de comparer les volumes et les débits respiratoires entre différentes études, ces paramètres dépendant fortement de l'âge et des caractéristiques anthropométriques de l'échantillon dans lequel ils ont été mesurés. Parmi les quelques travaux épidémiologiques dans lesquels l'âge des enfants étudiés n'était pas très éloigné de 8-9 ans (Tableau XIX), le VEMS et la CVF étaient plus bas dans la cohorte américaine Project Viva (243) et dans la cohorte anglaise MAAS (27), mais ceci pouvait s'expliquer par des échantillons composés d'enfants moins grands que les nôtres. Au contraire, le VEMS et la CVF étaient un peu plus grands dans les cohortes PIAMA et BAMSE (27), au sein desquelles les enfants étaient légèrement plus grands que les nôtres, bien qu'un peu plus jeunes.

Toujours dans la cohorte BAMSE, le rapport VEMS/CVF valait en moyenne 86,2 % (28), contre 87,7 % dans notre étude. Concernant l'étude des seuils cliniquement pertinents durant l'enfance, près de 5 % des enfants de notre étude avaient un VEMS inférieur à 85 % de la valeur théorique, ce qui était un peu moins fréquent que dans les cohortes PIAMA (6,7 %), BAMSE (6,8 %) et MAAS (7,7 %) (27), ainsi que dans une étude internationale de Moshhammer *et al.* (244) conduite sur plus de 20 000 enfants de 6-12 ans en 2006 (6,3 %). Ce résultat semble cohérent avec la faible prévalence de sifflements à cet âge retrouvé dans la cohorte PARIS, potentiellement liée à une meilleure prise en charge thérapeutique.

**Tableau XIX.** Valeurs moyennes du VEMS et de la CVF à 8 ans dans différentes cohortes.

	Cohorte PARIS (France)	Cohorte Project Viva (243) (États-Unis)	Cohorte MAAS (27) (Angleterre)	Cohorte PIAMA (27) (Pays-Bas)	Cohorte BAMSE (27) (Suède)
Âge (années)	8,5	7,9	8,0	8,1	8,3
Taille (cm)	131,6	128,2	128,3	132,9	132,2
VEMS (L)	1,7	1,5	1,6	1,8	1,8
CVF (L)	2,0	1,8	1,8	2,0	2,1

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVF : capacité vitale forcée

Comparés aux non-siffleurs, les enfants atteints de sifflements persistant dans notre étude avaient un VEMS et un rapport VEMS/CVF fortement abaissés à 8-9 ans, ce qui était en adéquation avec les résultats décrits par d'autres cohortes européennes (126,127,130,245,246). Le rapport VEMS/CVF était aussi diminué chez les siffleurs tardifs, comme montré dans la cohorte anglaise MAAS (130) et dans la cohorte

allemande MAS (245). Les siffleurs transitoires semblaient quant à eux avoir une fonction respiratoire moins perturbée, ce qui là encore rejoignait les résultats de la littérature (126,127,130,245,246).

La valeur moyenne de la FeNO parmi les enfants de la cohorte s'étant rendu au bilan clinico-biologique de 8-9 ans était de 16,3 ppb, soit supérieure à la moyenne observée dans la cohorte PIAMA (10,0 ppb à 8 ans) (247) ou dans la cohorte américaine CHS (13,3 ppb à 7-11 ans) (189). Dans notre étude, les siffleurs tardifs étaient les enfants qui avaient la FeNO à 8-9 ans la plus élevée, devant les siffleurs persistants, tandis que les siffleurs transitoires avaient une FeNO similaire aux non-siffleurs ; ces résultats étaient également rapportés dans la cohorte anglaise SWS (246) et dans la cohorte néerlandaise PIAMA (247). Dans la cohorte PARIS, comme on pouvait s'y attendre, la FeNO à 8-9 ans était en moyenne significativement plus grande chez les enfants avec un diagnostic d'asthme (23,5 ppb contre 15,8 ppb), tout comme dans l'étude américaine CHS (16,2 ppb contre 13,1 ppb) (189).

#### I.5.4. Sensibilisation allergénique

Dans notre étude, le dosage des IgE spécifiques montrait que 34,4 % des enfants étaient sensibilisés à 8-9 ans, ce qui se situait au niveau de la borne inférieure des proportions rapportées dans d'autres cohortes européennes à 8-10 ans, qui oscillaient entre 34,8% (cohorte suédoise BAMSE) et 47,9 % (cohorte allemande GINI/LISA *South*) (248). Ce résultat était cohérent avec l'enquête du réseau européen GA<sup>2</sup>LEN qui rapportait les plus hautes prévalences de sensibilisation en Allemagne (249).

La sensibilisation à au moins un allergène alimentaire à 8-9 ans concernait 15,5 % de nos enfants, ce qui, une fois encore, se situait au niveau de la borne inférieure des proportions trouvées dans les autres cohortes européennes, de l'ordre de 15-20 % (127,248). Les proportions d'enfants sensibilisés à au moins un pneumallergène à 8-9 ans dans les cohortes PARIS, PIAMA, BAMSE et GINI/LISA sont présentées dans le Tableau XX. Il est intéressant de noter que les enfants de notre cohorte sont plus souvent sensibilisés aux pneumallergènes « perannuels » qu'aux pollens, tout comme dans la cohorte PIAMA (250), tandis que dans les cohortes BAMSE et GINI/LISA, la sensibilisation aux pollens est plus fréquente (202,250). Là encore, ces données reflétaient des disparités décrites à l'échelle européenne par différentes études, qui montraient des fortes prévalences de sensibilisation au bouleau et à la fléole des prés en Suède et en Allemagne par rapport aux autres pays, et, à l'inverse, des prévalences plus faibles de sensibilisation aux acariens (249,251).

**Tableau XX.** Proportions d'enfants sensibilisés aux pneumallergènes, d'après les dosages des IgE spécifiques, dans différentes cohortes de naissances européennes.

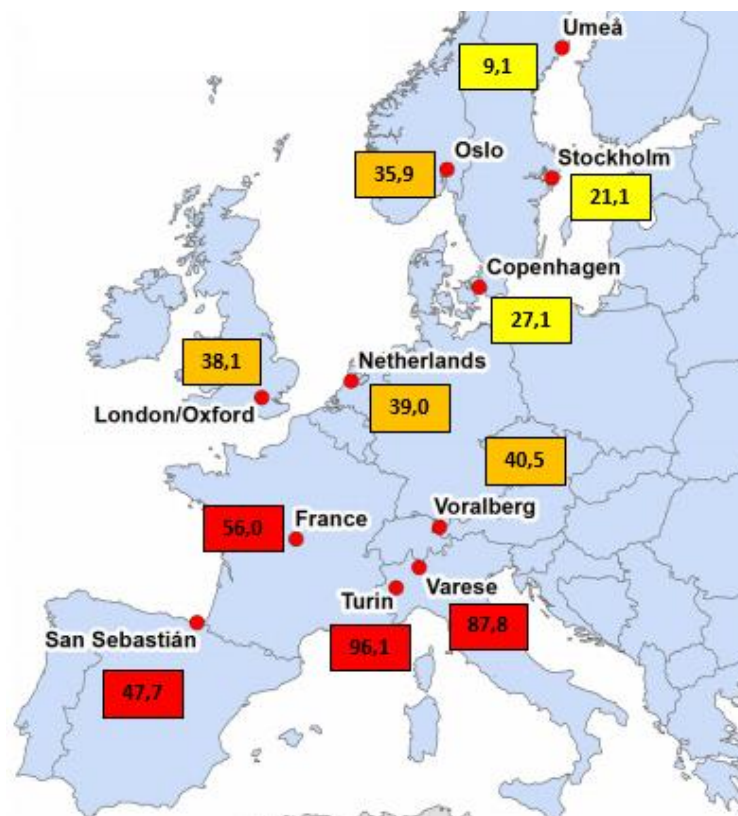
	Cohorte PARIS (France)	Cohorte PIAMA (250) (Pays-Bas)	Cohorte BAMSE (250) (Suède)	Cohorte GINI/LISA (202) (Allemagne)
	8-9 ans	8 ans	8 ans	10 ans
Sensibilisation à au moins un pneumallergène	29,9 %	32,5 %	28,5 %	40,2 %
Sensibilisation à au moins un pneumallergène « perannuel »	25,0 %	22,8 %	20,9 %	27,4 %
Sensibilisation aux pollens	16,2 %	18,3 %	24,3 %	29,6 %

Dans notre étude, les symptômes respiratoires persistants ou tardifs étaient associés à la sensibilisation allergénique à 8-9 ans, contrairement aux symptômes transitoires, ce qui était en accord avec les résultats d'autres travaux épidémiologiques (104,126,127,130,245,246). Les sifflements persistants/tardifs étaient plutôt associés à la sensibilisation aux pneumallergènes « perannuels », comme dans la cohorte PIAMA

(127), tandis que les symptômes persistants/tardifs de rhinite étaient associés aussi bien aux pneumallergènes « perannuels » qu'aux pollens.

### I.5.5. Exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile

Il est assez délicat de comparer nos niveaux d'exposition à la PAA avec ceux rapportés dans les autres travaux épidémiologiques, les modalités d'évaluation de cette exposition étant souvent différentes, et les NO<sub>x</sub>, qui sont les meilleurs polluants traceurs de la PAA en région parisienne, n'étant pas souvent considérés. Néanmoins, les niveaux de NO<sub>x</sub> estimés par des modèles LUR dans plusieurs études européennes dans le cadre du projet ESCAPE montraient clairement l'existence d'un gradient Nord-Sud en Europe, les niveaux les plus faibles étant retrouvés en Suède (9,1 µg/m<sup>3</sup> à Umeå) et les plus forts, en Italie (96,1 µg/m<sup>3</sup> à Turin), comme illustré dans la Figure 41 (252). Bien qu'estimés par un modèle de dispersion physico-chimique des polluants, les niveaux d'exposition aux NO<sub>x</sub> décrits dans la cohorte PARIS (80,8 µg/m<sup>3</sup> durant la première année de vie, 58,8 µg/m<sup>3</sup> durant la huitième année de vie) correspondaient aux niveaux élevés observés dans le Sud de l'Europe. La France fait d'ailleurs partie des pays mis en demeure pour des dépassements récurrents des valeurs limites annuelles de NO<sub>2</sub> fixées par l'Union Européenne. Un modèle de dispersion physico-chimique des NO<sub>x</sub> a aussi été utilisé dans une cohorte suédoise par Lindgren *et al.* (157) : les niveaux estimés, très faibles (17 µg/m<sup>3</sup>), souscrivaient également à ces disparités Nord-Sud.



**Figure 41.** Niveaux d'exposition aux NO<sub>x</sub> (en µg/m<sup>3</sup>) modélisés par des modèles LUR dans plusieurs cohortes européennes participant aux projet ESCAPE (d'après Andersen *et al.*, 2017 (252)).

De plus, les niveaux d'exposition décrits dans notre étude étaient proches de ceux rapportés dans d'autres travaux épidémiologiques menés en dehors de l'Europe. Dans l'étude japonaise de Yamazaki *et al.* (153), l'utilisation d'un modèle de dispersion montrait une exposition moyenne aux NO<sub>x</sub> de 40,24 ppb (soit environ 75 µg/m<sup>3</sup>) l'année de l'inclusion. En Californie, dans la cohorte CHS, les niveaux de NO<sub>x</sub>, estimés par un modèle LUR au domicile actuel, valaient en moyenne 37,4 ppb, soit environ 70 µg/m<sup>3</sup> (189).

Il est intéressant de noter que les niveaux d'exposition des enfants aux NO<sub>x</sub> au cours du suivi de la cohorte PARIS, entre 2003 et 2015, ont nettement diminué, comme les niveaux de fonds de NO<sub>x</sub> dans l'agglomération parisienne. Les données publiées par le réseau Airparif (253) font état d'une diminution moyenne de 44 % des émissions de NO<sub>x</sub> en Île-de-France entre 2000 et 2012, qu'il s'agisse des émissions de l'industrie manufacturière, des secteurs de la production d'énergie, du traitement des déchets ou du trafic routier. Cette diminution est en partie due à la modernisation du parc automobile sur cette période, notamment grâce à la norme Euro IV de 2005 limitant les émissions de NO<sub>x</sub> pour les véhicules neufs. Elle est aussi sans doute à relier aux mesures qui ont été prises à Paris depuis le début des années 2000 pour diminuer le trafic routier. L'Observatoire des déplacements à Paris rapporte que la circulation dans Paris *intra-muros* a diminué de 23 % entre 2004 et 2014, et que la fréquentation annuelle des transports en commun a augmenté sur cette même période : + 190 000 voyages/an en métros, + 130 000 voyages/an en Transilien SNCF (RER A, B, C, D et E + trains de banlieue). De plus, la longueur des aménagements cyclables parisiens est passée de 292,8 km en 2004 à 737,5 km en 2014, et le nombre de vélos dans Paris a augmenté de plus de 70 % sur cette période, en particulier grâce à la mise en place du système de vélos en libre-service Velib' en juillet 2007 (39 millions de déplacements en Vélib' ont été comptabilisés en 2014) (254). De plus, au cours du suivi, 421 familles avaient quitté Paris pour s'installer en banlieue, où les niveaux d'exposition sont moins forts, quand seulement 28 avaient fait le chemin inverse.

## II. Identification de profils respiratoires/allergiques chez les enfants de la cohorte PARIS par une méthode statistique de classification non-supervisée

Ce travail a fait l'objet d'une publication sous forme d'article original dans la revue scientifique *Pediatric Allergy and Immunology*, qui est résumée dans l'encadré suivant, et qui est proposée dans sa totalité dans les pages suivantes. Le supplément de cet article est disponible en Annexe 9.

La prévalence des maladies respiratoires/allergiques, qui ont tendance à coexister durant l'enfance, a augmenté au cours des dernières décennies. De ce fait, l'histoire naturelle de ces maladies a été documentée par un nombre croissant d'études utilisant une approche phénotypique, afin d'identifier des groupes d'enfants qui partagent les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques au regard de leur asthme, de leur eczéma ou de leur rhinite allergique. Plus récemment, ces groupes ont été identifiés par le biais de méthodes statistiques non-supervisées de classifications dans des travaux épidémiologiques. Cependant, il n'existe à ce jour que très peu d'études basant ces classifications sur la présence et l'évolution concomitante d'asthme, d'eczéma et de rhinite allergique au cours de l'enfance. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail a été d'identifier et de caractériser des profils basés sur des trajectoires de symptômes évocateurs de maladies respiratoires/allergiques de la naissance jusqu'à 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.

Les profils basés sur les trajectoires de sifflements, de toux nocturne, de symptômes évocateurs de dermatite atopique et de symptômes évocateurs de rhinite de 1820 enfants de la cohorte PARIS ont été identifiés grâce à une méthode de partitionnement de type k-moyennes spécialement adaptée aux données longitudinales. Afin de caractériser ces profils de trajectoires de symptômes, leurs associations avec les diagnostics, les traitements, la sensibilisation allergénique (dosage d'IgE spécifiques, tests cutanés allergologiques), la fonction respiratoire et la FeNO ont été étudiées par des modèles de régressions linéaires et logistiques.

Six profils respiratoires/allergiques ont été identifiés, en plus d'un profil « asymptotique » (54,2 % des enfants) considéré par la suite dans l'analyse comme le groupe de référence. Un des profils (7,6 % des enfants) était caractérisé par des symptômes de dermatite atopique tout au long de l'enfance et une faible prévalence de symptômes respiratoires. Trois-quarts des enfants de ce groupe (77,6 %) avaient reçu un diagnostic d'eczéma par un médecin, 59,8 % avaient déjà eu un traitement aux corticostéroïdes et la moitié (50,0 %) étaient sensibilisés à 8-9 ans (aussi bien aux pneumallergènes qu'aux trophallergènes).

Deux profils d'enfants siffleurs ont également été mis en évidence : l'un (10,4 % des enfants) caractérisé par des sifflements précoces et transitoires jusqu'à 2 ans, l'autre (4,7 % des enfants) par des sifflements persistants après 4 ans. Seulement 10,1 % des siffleurs précoces transitoires ont été diagnostiqués comme étant asthmatiques, contre 57,7% des siffleurs persistants. Ce dernier groupe était principalement associé à la sensibilisation aux pneumallergènes « perannuels ». La prise d'un bronchodilatateur a déjà été prescrite à quasiment tous les enfants du groupe des siffleurs persistants (87,1 %) et près de la moitié d'entre eux en prenaient toujours à 8-9 ans. De plus, comparés au groupe de référence, le groupe des siffleurs persistants était associé aux marqueurs de l'obstruction et de l'inflammation bronchique : ils présentaient un rapport VEMS/CVF diminué ( $\beta = -2,8$  % ; IC<sub>95%</sub> [-4,4 ; -1,1]), un gain du VEMS après la prise du bronchodilatateur plus grand ( $\beta = +2,6$  % ; IC<sub>95%</sub> [0,9 ; 4,4]) et une FeNO plus élevée ( $\beta = +6,7$  ppb ; IC<sub>95%</sub> [3,2 ; 10,1]). Les siffleurs précoces transitoires différaient quant à eux du groupe de référence par un VEMS plus bas ( $\beta = -56,2$  mL ; IC<sub>95%</sub> [-98,8 ; -13,7]).

Enfin, trois profils étaient caractérisés par des symptômes de rhinite. Le premier de ces profils apparaissait non-allergique (12,1 % des enfants), tandis que les deux autres étaient caractérisés par des symptômes qui étaient majoritairement déclenchés par des pneumallergènes. Parmi ces deux derniers profils, l'un (3,5 % des enfants) était caractérisé par des symptômes de rhinite persistants et par une sensibilisation plutôt dirigée contre les pneumallergènes « perannuels », l'autre (7,5 % des enfants) par des symptômes tardifs de rhinite et par une sensibilisation aussi bien aux pneumallergènes « perannuels » qu'aux pollens. Les enfants du groupe des symptômes persistants de rhinite allergique avaient une FeNO très élevée en comparaison avec le groupe de référence ( $\beta=+17,5$  ppb ; IC<sub>95%</sub> [13,1 ; 21,8]), et 35,3 % d'entre eux avaient plusieurs maladies respiratoires/allergiques diagnostiquées. Malgré la multimorbidité allergique présente dans ce groupe, les trajectoires de symptômes ne suivaient pas le concept de la marche atopique (eczéma suivi d'asthme et de rhinite allergique).

Les enfants du groupe des symptômes tardifs de rhinite allergique avaient un VEMS abaissé ( $\beta=-47,8$  mL ; IC<sub>95%</sub> [-94,6 ; -1,0]) et une FENO élevée ( $\beta=+7,0$  ppb ; IC<sub>95%</sub> [3,9 ; 10,1]) par rapport au groupe de référence, et 19,7 % de ces enfants avaient de l'asthme à 8-9 ans. Ce profil semblait s'inscrire dans le concept d'unité des voies aériennes (« *united airways disease* » en anglais) qui correspond à une progression de la rhinite allergique vers l'asthme plus tard dans l'enfance.

En conclusion, ce travail a permis l'identification de profils respiratoires/allergiques qui différaient clairement au regard de la morbidité associée, de la sensibilisation allergénique et de la fonction respiratoire. Ces profils apparaissent comme cliniquement plausibles et le suivi de la cohorte PARIS à l'adolescence permettra d'apprécier leur pouvoir prédictif sur la santé respiratoire et sur les allergies des participants. Une attention particulière devrait être accordée aux enfants souffrant de rhinite allergique, ces derniers semblant être les plus susceptibles d'être concernés par la multimorbidité allergique.



- **Article**

Bougas N, Just J, Beydon N, De Blic J, Gabet S, Lezmi G, Amat F, Rancière F, Momas I. Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:315–324.



## ORIGINAL ARTICLE

# Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort

Nicolas Bougas<sup>1</sup> | Jocelyne Just<sup>2,3</sup>  | Nicole Beydon<sup>4</sup> | Jacques De Blic<sup>5,6</sup> |  
 Stephan Gabet<sup>1</sup> | Guillaume Lezmi<sup>5,6</sup> | Flore Amat<sup>2,3</sup> | Fanny Rancière<sup>1</sup>  |  
 Isabelle Momas<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>INSERM UMR 1153 - CRESS, HERA (Health Environmental Risk Assessment) research unit, Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>2</sup>Service d'Allergologie Pédiatrique, AP-HP, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>3</sup>Université Paris Pierre et Marie Curie, Paris, France

<sup>4</sup>Unité Fonctionnelle de Physiologie-Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR), AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

<sup>5</sup>Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

<sup>6</sup>Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>7</sup>Cellule Cohorte, Mairie de Paris, Direction de l'Action Sociale de l'Enfance et de la Santé, Paris, France

## Correspondence

Fanny Rancière, EA 4064 - Epidémiologie environnementale, Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Paris, France.  
 Email: fanny.ranciere@parisdescartes.fr

## Funding information

This work was supported by the Paris Municipal Department of Social Action, Childhood, and Health (DASES); the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES—project PNR-EST 2009-1-66); the French Environment and Energy Management Agency (ADEME); the European collaborative program MeDALL (FP7-261357); and Paris Descartes University.

Edited by Ömer Kalaycı

## Abstract

**Background:** Natural course and co-occurrence of asthma, eczema, and allergic rhinitis through childhood are still not fully documented. We aim to identify and characterize profiles based on the time course, severity, and apparent triggers of respiratory/allergy symptoms in school-aged children.

**Methods:** Data on occurrence, severity, and triggers of asthma, rhinitis, and dermatitis symptoms were collected annually during the follow-up of the PARIS birth cohort. Children with similar symptom trajectories until 8-9 years were grouped into profiles using multidimensional (all symptoms considered simultaneously) cluster analysis. Associations between profiles and different health outcomes were analyzed using logistic or linear regression models.

**Results:** Six distinct symptomatic profiles were identified. A profile was defined by persistent dermatitis symptoms, associated with sensitization to food and aeroallergens. Two profiles were characterized by wheezing: one with early transient wheezing and the other with persistent wheezing related to doctor-diagnosed asthma, airway obstruction, and perennial aeroallergen sensitization. Three profiles were characterized by rhinitis symptoms: one non-allergic and two allergic, either with persistent rhinitis symptoms related to allergic multimorbidity and sensitization to perennial aeroallergens, or with late-onset symptoms, related to both pollen and perennial aeroallergens sensitization as well as low lung function.

**Conclusion:** This study brings further insights into the developmental profiles of respiratory/allergic outcomes from birth to school age. The identified profiles clearly

differed regarding objective features such as diagnosed morbidity, sensitization, or lung function measurements, thus highlighting their biologic and clinical relevance. Allergic rhinitis profiles deserve particular attention, since they were likely to be involved in multimorbidity patterns.

#### KEYWORDS

allergy, birth cohort, cluster analysis, school-aged children, symptom trajectory

## 1 | INTRODUCTION

Respiratory and allergic diseases have become more common in childhood and may coexist in many children (multimorbidity) more often than expected by chance.<sup>1</sup> Natural history of these disorders has been documented by an increasing number of studies using phenotyping approaches to define groups of individuals that are homogeneous in their clinical and biologic patterns. Recently, data-driven techniques dealing with longitudinal data were used to identify profiles based on trajectories of symptoms in an objective manner,<sup>2</sup> which might better reflect underlying biologic entities.<sup>3</sup>

However, few studies have investigated the co-occurrence of asthma, eczema, and allergic rhinitis over time using unsupervised approaches. In the PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) birth cohort, a previous work reported four profiles in preschoolers using K-means clustering: two transient profiles (“transient rhinitis” and “transient wheeze”) potentially linked to irritation and infections, and two persistent profiles (“dermatitis” and “cough/rhinitis”) associated with IgE sensitization at 18 months.<sup>4</sup> In two population-based British birth cohorts (ALSPAC and MAAS), Belgrave et al<sup>5</sup> used Bayesian learning machine methods and reported heterogeneous developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis from birth to 11 years of age. Eight latent classes were identified, including four with multimorbidity that were the most associated with sensitization. Panico et al<sup>6</sup> identified four latent trajectories using longitudinal latent class analysis based on allergy symptoms at 3, 5, and 7 years of age, including one with co-existence of wheeze, eczema, and hay fever.

In this context, we aimed to identify profiles based upon time course, severity, and trigger of respiratory/allergy symptoms in school-aged children from the PARIS birth cohort and to evaluate their relevance by studying associations with doctor-diagnosed diseases, sensitization, lung function, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO).

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study design

The present study is part of the ongoing follow-up of the population-based PARIS birth cohort. Between February 2003 and June 2006, 3,840 healthy term singletons were enrolled from five public

### Key Message

Using an unsupervised and multidimensional technique, six distinct phenotypes of respiratory/allergic symptoms trajectories were identified based on the time course, severity and apparent triggers of respiratory/allergy symptoms in school-aged children from the PARIS birth cohort. These phenotypes clearly differed regarding objective features such as morbidity, sensitization and lung function measurements, thus highlighting their biological and clinical relevance. Special attention should be given to children with allergic rhinitis, as they were likely to be involved in multimorbidity patterns.

Paris maternity hospitals. Eligibility criteria have been previously described.<sup>7</sup> Children were followed up by repeated self-administered questionnaires and two medical examinations took place at 18 months and 8-9 years of age, in two tertiary referral hospitals in Paris. The French Ethics Committees approved the PARIS study, and written informed consent was obtained from all parents.

### 2.2 | Respiratory/allergic outcomes

Data on doctor-diagnosed diseases, medication, and respiratory/allergic outcomes (occurrence and severity), including wheezing (wheezing or whistling in the chest), dry night cough, rhinitis symptoms (sneezing or runny/blocked nose apart from a cold), and dermatitis symptoms (itchy rash coming and going), were yearly collected by standardized self-administered questionnaires derived from ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood).<sup>8</sup> Asthma-related hospitalizations or emergency department visits were reported at 18 months and at 8-9 years. Current allergic diseases at 8-9 years were defined according to the MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy) consortium (see Supporting Information).<sup>9</sup> Briefly, current asthma was defined as the presence of any two of the following three items: doctor-diagnosed asthma, asthma medication in the last 12 months, and wheezing in the last 12 months. Current atopic eczema was defined as itchy rash in the last 12 months affecting specific places with sensitization at

8-9 years. Current allergic rhinitis was defined as rhinitis symptoms with itchy/watery eyes in the last 12 months and sensitization at 8-9 years.

## 2.3 | Sensitization

Skin prick tests to nine aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*, cat, dog, *Blatella germanica*, *Alternaria alternata*, birch, grass, and mugwort) were performed at 8-9 years of age. A wheal of  $\geq 3$  mm was considered as a positive response. Blood tests were performed at both 18 months and 8-9 years of age. Total IgE levels were measured by ImmunoCAP® Total IgE (Phadia, Uppsala, Sweden). At 8-9 years, twelve food allergens (egg white, cow's milk, peanut, mustard, fish, wheat, soy, hazelnut, sesame, shrimp, beef, and kiwi) and seven aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, cat, dog, *Blatella germanica*, *Alternaria alternata*, timothy-grass, and birch) were tested using ImmunoCAP® Phadiatop® and Trophatop® fx26, fx27, and fx28 (Phadia). IgE sensitization was determined by at least one allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kUA/L, and IgE polysensitization by at least two allergen-specific IgE  $\geq 0.35$  kUA/L.

## 2.4 | Lung function

Lung function tests were carried out at 8-9 years, as previously described.<sup>10</sup> Spirometry was performed at baseline and 20 minutes after the administration of 200  $\mu$ g of salbutamol. Forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC (FEF<sub>25%-75%</sub>) were recorded. Before spirometry, FeNO was measured and expressed in parts per billion using NIOX MINO® (Circassia, Uppsala, Sweden). Predicted values of lung function were obtained from the Global Lung Function Initiative equations based on sex, age, height, and ethnicity.<sup>11</sup>

## 2.5 | Statistical methods

KmL3D, a version of K-means adapted to the analysis of joint trajectories,<sup>12</sup> was used to identify profiles according to the course of wheezing, severe wheezing (sleep disturbance, disturbance of daily activities, frequent attacks [ $\geq 4$ /y], or shortness of breath), dry night cough, rhinitis symptoms, rhinitis symptoms with itchy/watery eyes, rhinitis symptoms apparently triggered by dust mites, pets, or

**TABLE 1** Baseline characteristics of the PARIS birth cohort children included in the cluster analysis and children not included in the cluster analysis but still followed up at 8-9 y of age

	Children included in the cluster analysis n = 1820	Children not included in the cluster analysis			
		All n = 2020	P-value	Still followed up at 8-9 y n = 633	P-value
Boys [n (%)]	939 (51.6)	1031 (51.0)	0.732 <sup>‡</sup>	321 (50.7)	0.702 <sup>‡</sup>
Family socioeconomic status					
Low [n (%)]	109 (6.1)	250 (12.4)	<0.001 <sup>‡</sup>	72 (11.5)	<0.001 <sup>‡</sup>
Medium [n (%)]	474 (26.1)	589 (29.3)		198 (31.4)	
High [n (%)]	1,230 (67.8)	1,172 (58.3)		360 (57.1)	
Caucasian [n (%)]	1,483 (81.8)	1,527 (76.1)	<0.001 <sup>‡</sup>	450 (71.8)	<0.001 <sup>‡</sup>
Parental history of allergy [n (%)]	972 (53.6)	1,056 (52.4)	0.488 <sup>‡</sup>	331 (52.5)	0.634 <sup>‡</sup>
Parental history of asthma [n (%)]	348 (19.2)	416 (20.7)	0.239 <sup>‡</sup>	131 (20.8)	0.377 <sup>‡</sup>
Parental history of eczema [n (%)]	344 (19.0)	357 (17.8)	0.337 <sup>‡</sup>	125 (19.9)	0.642 <sup>‡</sup>
Parental history of hay fever [n (%)]	671 (37.0)	700 (34.8)	0.160 <sup>‡</sup>	217 (34.4)	0.256 <sup>‡</sup>
Older sibling(s)					
None [n (%)]	999 (54.9)	1,180 (58.4)	0.027 <sup>‡</sup>	326 (51.5)	0.074 <sup>‡</sup>
One [n (%)]	618 (34.0)	658 (32.6)		246 (38.9)	
Two or more [n (%)]	203 (11.2)	181 (9.0)		61 (9.6)	
Birthweight, kg (mean $\pm$ SD)	3.41 $\pm$ 0.39	3.39 $\pm$ 0.40	0.188 <sup>‡</sup>	3.41 $\pm$ 0.39	0.824 <sup>‡</sup>
Breastfeeding at birth [n (%)]	1,328 (73.3)	1,345 (71.2)	0.172 <sup>‡</sup>	429 (72.5)	0.709 <sup>‡</sup>
Maternal smoking during pregnancy [n (%)]	167 (9.2)	267 (13.2)	<0.001 <sup>‡</sup>	76 (12.0)	0.040 <sup>‡</sup>
Smokers at home at birth [n (%)]	357 (19.7)	456 (28.6)	0.004 <sup>‡</sup>	134 (21.6)	0.300 <sup>‡</sup>

SD, standard deviation.

<sup>†</sup>Student's t test.

<sup>‡</sup>Chi-squared test.

pollen according to parents, and dermatitis symptoms by considering 7 time periods (at age 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 8-9 years). Children were partitioned into different clusters so that the Euclidean distance between children and the mean trajectory of their respective clusters was minimized. To choose the optimal number of clusters, the model was repeatedly fitted with 2-8 clusters. The optimal classification was determined using Bayesian information criterion (BIC) and considering the clinical relevance of clusters. The analysis was performed on children with data available for more than half of the time periods ( $\geq 4$ ) for each symptom ( $n = 1820$ ). Missing values were imputed by linear interpolation. Sensitivity analyses were conducted in the subgroups of children with complete data for all symptoms and with data available at  $\geq 6$  and  $\geq 5$  time periods.

Associations of profiles with ever doctor-diagnosed diseases at 8-9 years, current allergic diseases at 8-9 years, medication, and sensitization were studied using multinomial logistic regression. Associations of lung function and FeNO with profiles were tested using linear regression. Results were expressed as odds ratios (OR) or  $\beta$  coefficients with their 95% confidence intervals (95% CI).

Cluster analyses were conducted with R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Regression analyses were performed using Stata/SE 11.2 (StataCorp, College Station, TX, USA).

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Participants

Among the 2453 children still followed up at 8-9 years, 1820 children (74.2%) were included in the cluster analysis (Figure S1). Participants had a higher familial socioeconomic status (SES) and were more likely to be exposed to maternal smoking during pregnancy, compared to non-participants (Table 1). Prevalence and trajectories of symptoms among the participants are shown in Table S1 and Figure 1.

#### 3.2 | Identification of respiratory/allergic profiles

Although the 8-cluster model had a slightly better BIC than the 7-cluster model (Table S2), the latter was selected regarding its clinical

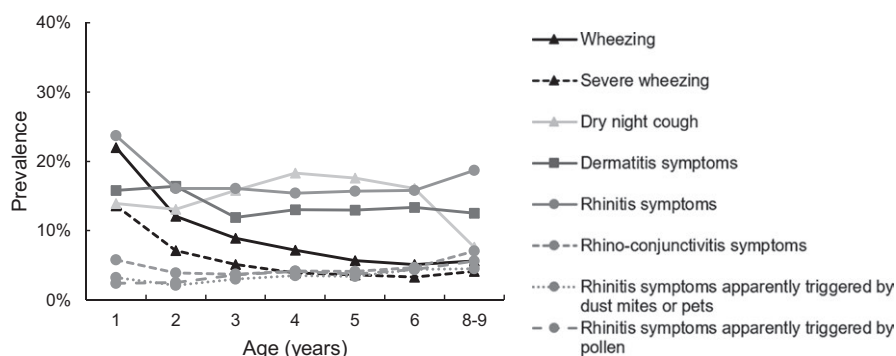
relevance. Indeed, the 8-cluster classification included two redundant groups with early transient wheezing (Figure S2). Thus, seven profiles were identified (Figure 2):

- The reference group [54.2% of children, 95% CI 51.9% to 56.5%] had low prevalence of symptoms throughout the study period.
- Children from the early transient wheeze (ETW) group [10.4%, 95% CI 9.0% to 11.8%] had severe wheezing during the first year of life, after which the great majority rapidly recovered.
- The persistent wheeze (PW) group [4.7%, 95% CI 3.7% to 5.6%] showed high prevalence of wheezing throughout childhood (most often severe) which gradually decreased between ages 3 and 8-9.
- Children from the persistent dermatitis symptoms (PD) group [7.6%, 95% CI 6.4% to 8.9%] had dermatitis symptoms with low probability of respiratory symptoms.
- Children from the cough/non-allergic rhinitis symptoms (CNAR) group [12.1%, 95% CI 10.6% to 13.6%] experienced both dry night cough and rhinitis symptoms not triggered by aeroallergens.
- The persistent allergic rhinitis symptoms (PAR) group [3.5%, 95% CI 2.6% to 4.3%] showed high prevalence of rhinitis symptoms (frequently triggered by allergens, with itchy/watery eyes and/or with dry night cough) with a peak at age 5. At each time point, about 40% of the children had dermatitis symptoms.
- All the children from the late-onset allergic rhinitis symptoms (LOAR) group [7.5%, 95% CI 6.3% to 8.7%] had rhinitis symptoms at 8-9 years, most often with itchy/watery eyes and/or apparently triggered by pollen.

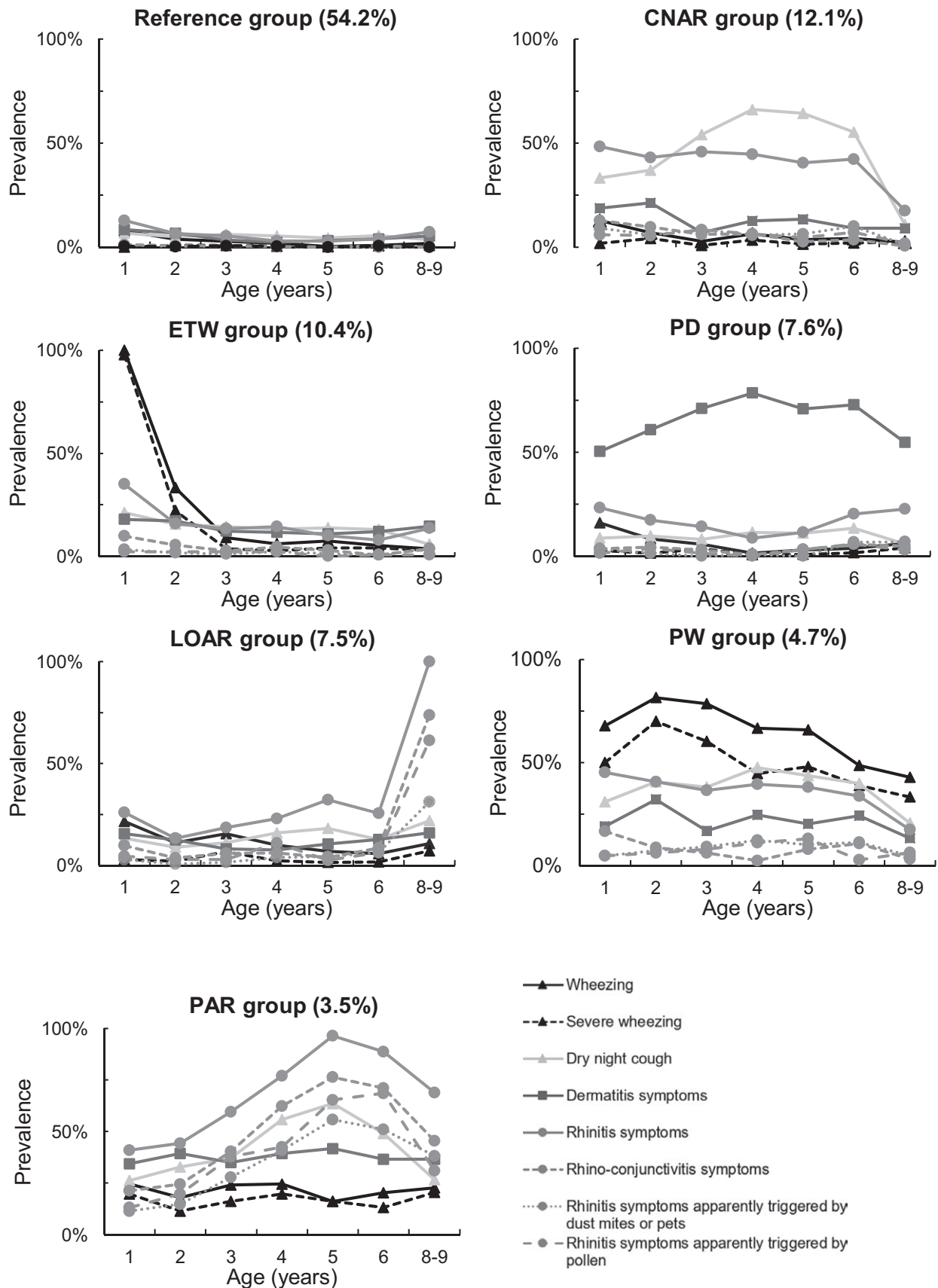
The sensitivity analyses performed in children without any missing data (Figure S3) and with data available at  $\geq 6$  time periods and  $\geq 5$  time periods showed similar profiles.

#### 3.3 | Profiles and diagnosed/current allergic diseases

In the CNAR and ETW groups, as well as in the reference group, about three-quarters of children did not have doctor-diagnosed allergic diseases (Figure S4). In the PD group, 77.6% of children had doctor-diagnosed eczema, whereas PW had the highest probability of current asthma at 8-9 years (49.2%) and doctor-diagnosed asthma



**FIGURE 1** Symptom trajectories over the first 8-9 y of life in all the children from the PARIS birth cohort included in the cluster analysis



**FIGURE 2** Symptom trajectories over the first 8-9 y of life for each respiratory/allergic profile identified in the cluster analysis in the PARIS birth cohort children. CNAR, cough/non-allergic rhinitis symptoms; ETW, early transient wheeze; PD, persistent dermatitis symptoms; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms; PW, persistent wheeze; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms

**TABLE 2** Associations of respiratory/allergic profiles identified in the cluster analysis with IgE sensitization, in the PARIS birth cohort children

	IgE sensitization at 8-9 y													
	IgE sensitization at 18 mo		IgE polysensitization at 18 mo		IgE sensitization at 8-9 y		IgE polysensitization at 8-9 y		To any perennial aeroallergen		To any pollen aeroallergen		To any food allergen	
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Reference	8.1	1 (reference)	3.0	1 (reference)	25.6	1 (reference)	14.0	1 (reference)	17.9	1 (reference)	11.6	1 (reference)	10.6	1 (reference)
CNAR	14.0	1.8 (1.1-3.2)	5.2	1.8 (0.7-4.2)	27.5	1.1 (0.7-1.8)	13.7	1.0 (0.5-1.8)	16.7	0.9 (0.5-1.6)	15.7	1.4 (0.8-2.6)	15.7	1.6 (0.9-2.9)
ETW	9.1	1.1 (0.7-2.3)	4.6	1.5 (0.6-4.2)	29.9	1.2 (0.8-2.0)	14.9	1.1 (0.6-2.1)	21.6	1.3 (0.7-2.2)	10.2	0.9 (0.4-1.8)	10.3	1.0 (0.5-2.1)
PD	20.0	2.8 (1.6-5.1)	10.0	3.6 (1.6-8.2)	50.0	2.9 (1.8-4.8)	30.6	2.7 (1.5-4.7)	31.5	2.1 (1.2-3.6)	26.0	2.7 (1.5-4.9)	29.2	3.5 (1.9-6.2)
LOAR	21.3	3.1 (1.7-5.4)	11.7	4.3 (2.0-9.3)	64.7	5.3 (3.1-9.1)	51.5	6.5 (3.8-11.2)	49.3	4.4 (2.6-7.5)	42.0	5.6 (3.2-9.6)	32.4	4.0 (2.3-7.2)
PW	18.5	2.6 (1.3-5.1)	10.8	3.9 (1.6-9.6)	53.1	3.3 (1.8-6.0)	24.5	2.0 (0.9-4.0)	44.9	3.7 (2.0-6.8)	20.4	2.0 (0.9-4.1)	16.3	1.6 (0.7-3.7)
PAR	24.4	3.7 (1.8-7.7)	11.1	4.1 (1.4-11.4)	65.5	5.5 (2.5-12.2)	41.4	4.3 (2.0-9.5)	56.7	6.0 (2.8-12.8)	30.0	3.3 (1.4-7.5)	20.7	2.2 (0.9-5.7)
Total	11.9	-	33.8	-	33.8	-	19.6	-	24.3	-	16.4	-	14.9	-

CI, confidence interval; CNAR, cough/non-allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; OR, odds ratio; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group; PD, persistent dermatitis symptoms group; PW, persistent wheeze group.

(57.7%). More than half of the children from the LOAR group (56.3%) had current allergic rhinitis at 8-9 years, and about one fifth (19.7%) had current asthma at 8-9 years. LOAR was mainly associated with doctor-diagnosed hay fever (OR 49.5, 95% CI 17.8 to 137.8; Table S3). PAR had intermediate-to-high probabilities of doctor-diagnosed eczema (50.0%), asthma (38.3%), and hay fever (29.4%). Furthermore, 27.0% had at least two current allergic diseases at 8-9 years. Associations of profiles with medication and asthma-related hospitalizations or emergency department visits are presented in the supplemental material.

### 3.4 | Profiles and sensitization

Compared to the reference group, all profiles, except ETW, were associated with IgE sensitization at 18 months (Table 2). At 8-9 years of age, CNAR and ETW were not significantly associated with IgE sensitization. PW and PAR were mainly associated with IgE sensitization to perennial aeroallergens. LOAR was strongly associated with IgE sensitization to pollen, to perennial aeroallergens, and to food allergens. PD was also significantly associated with food and aeroallergens, even if associations were a bit weaker. PAR and LOAR were the most likely groups to have IgE polysensitization at 8-9 years. Similar associations were reported for positive skin prick test responses (Table S4).

### 3.5 | Profiles, lung function, and FeNO

Compared to the reference group, PW was significantly associated with lower FEV<sub>1</sub>, lower FEF<sub>25%-75%</sub>, lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, and higher FEV<sub>1</sub> increase after bronchodilator (Table 3). ETW and LOAR were also associated with lower FEV<sub>1</sub> and lower FEF<sub>25%-75%</sub>, but not with lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio. The mean FeNO in children from the PAR group was twice as great as in children from the reference group. The mean FeNO was also significantly higher in children from LOAR and PW groups. Similar results were reported representing FEV<sub>1</sub> and FVC as percent predicted values (Table S5).

## 4 | DISCUSSION

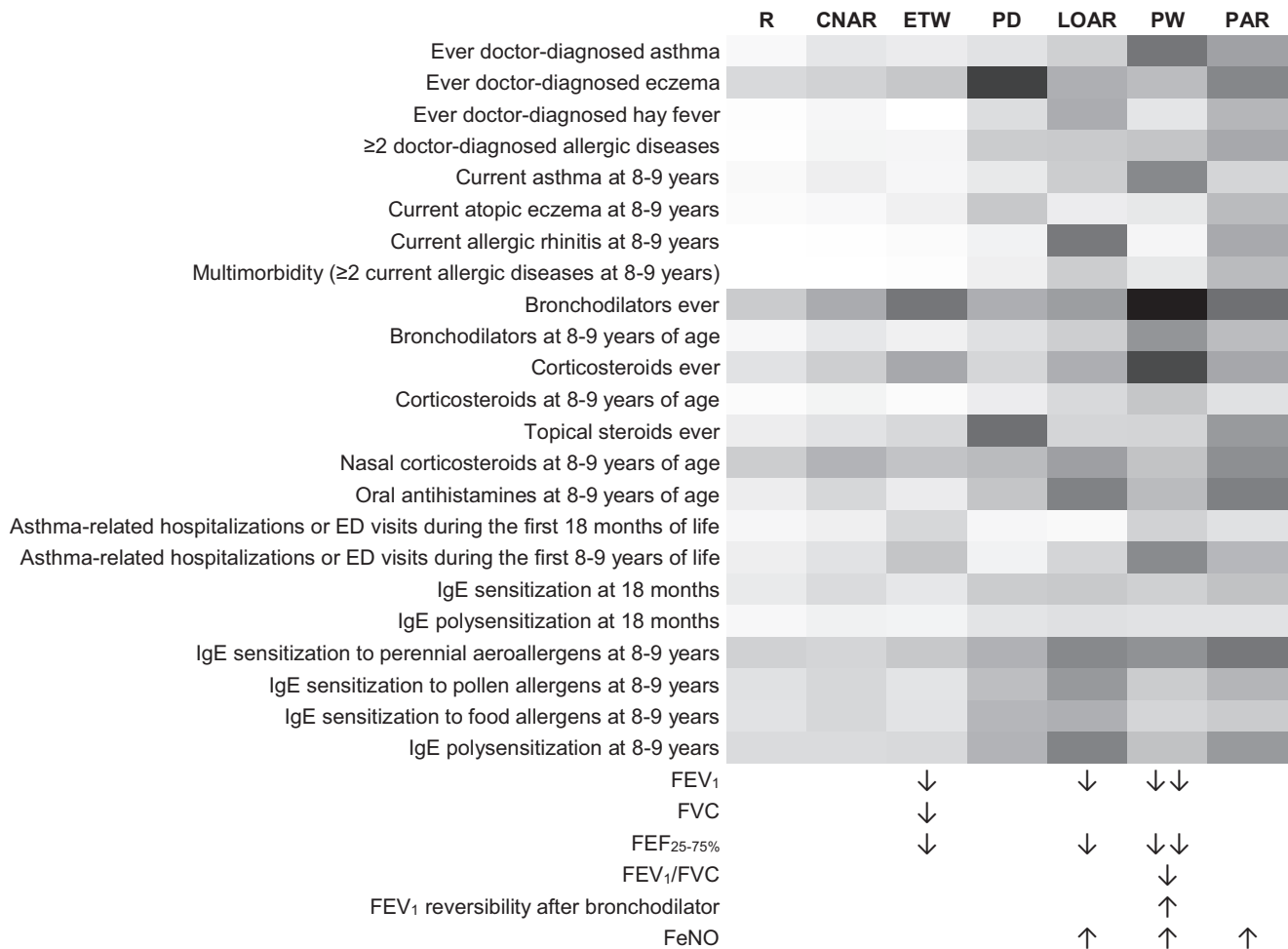
Applying an unsupervised approach, we identified six symptomatic clusters of children with comparable temporal patterns (eg, early- or late-onset, transient, or persistent) and symptom picture (severity and triggers). These profiles clearly differed regarding morbidity, sensitization, and lung function measurements (as summarized in Figure 3), suggesting the existence of different disease entities. Two profiles were characterized by wheezing: one with early transient wheeze and the other one with early persistent wheeze, related to asthma and sensitization to perennial aeroallergens. Another profile was defined by persistent dermatitis symptoms and was associated with sensitization. Concerning rhinitis, we provide further insights since classifications have been historically built a priori without considering symptom trajectories throughout childhood.<sup>13</sup> We distinguished a non-allergic cluster, CNAR, probably triggered by

**TABLE 3** Associations of respiratory/allergic profiles identified in the cluster analysis with lung function and FeNO at 8-9 y of age, in the PARIS birth cohort children

	FEV <sub>1</sub> (mL)		FVC (mL)		FEF <sub>25%-75%</sub> (mL/s)		FEV <sub>1</sub> /FVC (%)		FEV <sub>1</sub> increase after bronchodilator (%)		FeNO (ppb)	
	Mean	β <sup>†</sup>	Mean	β <sup>†</sup>	Mean	β <sup>†</sup>	Mean	β <sup>†</sup>	Mean	β <sup>†</sup>	Mean	β
Reference	1735	Reference	1988	reference	2262	reference	87.6	reference	4.0	reference	14.4	reference
CNAR	1746	19.5 (-18.7; 57.8)	1989	13.0 (-32.8; 58.8)	2255	-0.8 (-99.5; 97.9)	88.6	0.4 (-0.7; 1.5)	3.7	-0.3 (-1.5; 0.9)	14.1	-0.2 (-2.6; 2.3)
ETW	1712	-56.2 (-98.8; -13.7)	1973	-57.5 (-108.4; -6.6)	2134	-159.5 (-269.1; -49.8)	87.5	-0.3 (-1.5; 1.0)	3.8	-0.3 (-1.6; 1.0)	14.6	-0.0 (-2.8; 2.8)
PD	1683	-14.2 (-58.9; 30.6)	1921	-19.1 (-72.7; 34.5)	2218	-13.9 (-129.9; 102.1)	87.5	0.1 (-1.3; 1.4)	3.0	-1.0 (-2.4; 0.5)	15.7	1.0 (-1.9; 3.9)
LOAR	1700	-47.8 (-94.6; -1.0)	1960	-45.4 (-101.4; 10.7)	2114	-160.9 (-281.6; -40.1)	86.7	-0.5 (-1.9; 0.9)	3.9	-0.2 (-1.6; 1.3)	21.7	7.0 (3.9; 10.1)
PW	1624	-83.0 (-138.5; -27.8)	1925	-33.2 (-99.4; 33.0)	1882	-339.9 (-482.3; -197.4)	84.8	-2.8 (-4.4; -1.1)	6.8	2.6 (0.9; 4.4)	21.3	6.7 (3.2; 10.1)
PAR	1877	92.1 (22.1; 162.1)	2123	68.4 (-15.5; 152.2)	2403	88.0 (-95.6; 271.6)	87.9	1.3 (-0.8; 3.4)	4.1	-0.0 (-2.3; 2.2)	32.1	17.5 (13.1; 21.8)
Total	1726	-	1980	-	2218	-	87.5	-	4.0	-	16.2	-

CNAR, cough/non-allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; FEF<sub>25%-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC; FeNO, fraction of nitric oxide in exhaled air; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group; PD, persistent dermatitis symptoms group; PW, persistent wheeze group.

<sup>†</sup>Adjusted for sex, age, height, and ethnicity



**FIGURE 3** Summary of prevalence of clinical outcomes in each respiratory/allergic profile identified in the cluster analysis, and strength and direction of association of respiratory/allergic profiles with lung function and FeNO measurements, in the PARIS birth cohort children. Prevalence ranges: from 0% (white) to 100% (red). Strength and direction of associations of respiratory/allergic profiles with lung function and FeNO measurements are represented by the arrow signs (↓ and ↑). CNAR, cough/non-allergic rhinitis symptoms group; ED, Emergency department; ETW, early transient wheeze group; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group; PD, persistent dermatitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; R, reference group

irritants, viruses, or bacteria, from two allergic clusters, PAR (mainly associated with perennial aeroallergens sensitization) and LOAR (related to both pollen and perennial aeroallergens sensitization). Among the allergy-like profiles, PAR and LOAR seemed the most allergic, with the highest probabilities of IgE polysensitization and allergic comorbidities.

This study refines our previous work<sup>4</sup> leading to four profiles during the first 4 years of life: two persistent (“cough/rhinitis” [11.3%] and “dermatitis” [12.2%]) and two transient (“transient rhinitis” [11.7%] and “transient wheeze” [15.8%]). In the present study, transient wheeze and dermatitis groups were also identified, while children with transient rhinitis were mainly considered as asymptomatic or were eventually assigned to the CNAR group. Children with persistent respiratory symptoms during the first 4 years of life, all of whom were assigned to the “cough/rhinitis” group, are now split into three distinct profiles (CNAR,

PW, and PAR), which suggests that the predictive value of the “cough/rhinitis” group at 4 years may be limited, due to its heterogeneity.

Our findings reinforce the evidence for distinguishing early transient wheezing, that recovers spontaneously, from atopic persistent wheezing, as previously shown by Martinez et al<sup>14</sup> and confirmed by more recent studies<sup>15</sup> that also reported several persistent profiles.<sup>16-20</sup> We observed one profile of persistent wheezers that might gather all non-transient wheezers, as separation between these profiles is not so clear-cut, and overlay between related clinical features—including atopic status and lung function—has been reported.<sup>21</sup> PW was related to perennial aeroallergens and could represent the typical asthma phenotype, as PW was associated with lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, higher FEV<sub>1</sub> reversibility after bronchodilator, and higher FeNO, consistent with obstructive pattern and bronchial tree inflammation. Early transient wheezing commonly resolved by



age 3 years, as airway diameters have grown enough to no longer cause wheezing (especially in viral infections),<sup>22</sup> even if subnormal lung function can persist at school age,<sup>16</sup> which is consistent with our findings. Interestingly, we found that ETW was characterized by severe wheezing, challenging the paradigm that non-atopic wheezers experience mild-to-moderate symptoms.<sup>23</sup>

The PAR group had an intermediate-to-high probability of each doctor-diagnosed allergic disease, with a substantial prevalence of multiple doctor-diagnosed allergic diseases, but did not show symptom trajectories resembling the widely used atopic march, an archetype of development of allergy, in which early eczema is followed by asthma and rhinitis.<sup>24</sup> Belgrave et al<sup>5</sup> showed that a very small proportion of children with allergy symptoms followed a trajectory profile similar to atopic march. Another hypothesis involving disease-to-disease mechanisms is the united airways disease concept,<sup>25</sup> as allergic rhinitis has been shown to be followed by asthma in later childhood,<sup>26,27</sup> which suggests a close interaction between upper and lower airways. Interestingly, about one fifth of the children from the LOAR group had current asthma at 8-9 years. Moreover, we found that LOAR was associated with lower lung function and higher FeNO, which might potentially indicate future progression to asthma.

Our study has several strengths. We used a multidimensional and unsupervised technique which have the advantage of not being based on a priori assumptions even if choices about variables and number of clusters are subjective.<sup>3</sup> Few studies have used multidimensional approaches to characterize the co-evolution over childhood of a large set of respiratory/allergy symptoms<sup>4-6</sup>; most studies have been limited to one dimension, either longitudinal latent class analysis dealing with a single symptom<sup>16-20,28</sup> or cross-sectional cluster analysis dealing with several outcomes.<sup>29,30</sup> As new insights on multimorbidity are needed,<sup>31</sup> studying co-occurrence of allergic diseases is crucial.

Our study is the first to consider severity/triggers of multiple respiratory/allergy symptoms to build trajectories. We have distinguished whether rhinitis symptoms were triggered by aeroallergen (pollen, dust mites, or pets), with itchy/watery eyes or not, since rhinitis can be the result of diverse etiologies, including allergic or non-allergic causes such as infections or irritants.<sup>13</sup> We also have looked at the severity of wheezing, since mild and severe wheeze have been distinguished in previous studies.<sup>3,29</sup>

One limitation of our study was the substantial attrition rate during the follow-up, largely due to families who had moved out of the study area, consistent with high residential mobility rates observed in the Paris area. In common with numerous cohort studies, low SES and related features (maternal smoking during pregnancy, non-Caucasian) were more represented among non-participants. As low SES and maternal smoking are commonly linked to early wheeze, it is possible that proportion of children with early transient wheeze reported in this study was underestimated.<sup>16</sup> However, this should not affect etiologic analysis. Another limitation of our study, in common with most epidemiologic studies, was the lack of reliability of parental reporting of symptoms, especially wheezing,<sup>32</sup> even if symptoms were reported using ISAAC standardized questionnaires.<sup>8</sup> However, we reported clear associations of respiratory/allergic profiles with

doctor-diagnosed allergic diseases, medication, and objective features such as allergy markers, lung function, and FeNO. In our opinion, such associations are essential for confirming the clinical relevance of profiles, as it is still unsure whether they are representations of discrete biologic entities or simply useful but artificial constructs.<sup>3</sup>

To conclude, this study brings further insights into the developmental profiles of respiratory/allergic outcomes from birth to school age, identifying profiles that clearly differed in terms of morbidity, sensitization, and lung function. Such distinctions are clinically relevant, and the follow-up of the PARIS cohort children through adolescence will be useful to determine their prognosis. Special attention should be given to children with allergic rhinitis symptoms, as they were likely to be involved in multimorbidity patterns.

## ACKNOWLEDGMENTS

IM conceived of the study and its design, and coordinated the follow-up of PARIS cohort. JJ, NBe, and FA supervised the medical checkup at 8-9 years at Trousseau Hospital. JDB and GL supervised the medical checkup at 8-9 years at Necker Hospital. SG contributed to the logistic coordination of the medical checkup at 8-9 years and performed IgE measurements. NBo performed the statistical analysis and drafted the manuscript. IM and FR supervised data analysis and manuscript preparation. All authors were involved in the interpretation of the results, critically revised the manuscript, and approved the final version as submitted. We are grateful to all children and parents of the PARIS birth cohort and to the administrative staff (Dominique Viguier, Marianne Bijou, and Bruno Metivier) for their involvement in the PARIS cohort follow-up. We thank the physicians (Dr Michèle Boulé, Dr Bernard Boutin, Dr Mathieu Pellan, Dr Rym Belmir, Dr Michaela Semeraro, Dr Isabelle Haegy, Dr Wajed Aljundi, Dr Candice Meyzer, Dr Eric Daireaux, Dr Anne-Marie Le Marec, and Dr Sofia Kalaboka), the nurses (Eve Thioux, Patricia Laskowsky, Dorothee Nguyen Van Suong, and Charlotte Pellerin), the lung function test technicians, the Biochemistry Laboratory of the Armand Trousseau Hospital (Dr Rémy Couderc), and the administrative staff members for their fruitful collaboration in medical checkup.

## CONFLICT OF INTEREST

We declare no competing interests.

## ORCID

Jocelyne Just  <https://orcid.org/0000-0002-5646-2429>

Fanny Rancière  <https://orcid.org/0000-0003-3485-2247>

## REFERENCES

1. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):131-140.

2. Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing asthma phenotypes using machine learning approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):38.
3. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2010;40(8):1130-1141.
4. Rancière F, Nikasinovic L, Bousquet J, Momas I. Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy.* 2013;68(9):1158-1167.
5. Belgrave D, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001748.
6. Panico L, Stuart B, Bartley M, Kelly Y. Asthma trajectories in early childhood: identifying modifiable factors. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e111922.
7. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol.* 2007;22(3):203-210.
8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8(3):483-491.
9. Pinart M, Maier D, Gimeno-Santos E, et al. Systematic Review Protocol to Define Classical IgE-Associated Diseases from Birth to Adolescence: The MeDALL Study. *WebmedCentral ALLERGY.* 2012;3:WMC003408.
10. Bougas N, Rancière F, Beydon N, et al. Traffic-related air pollution, lung function, and host vulnerability. New Insights from the PARIS Birth Cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(5):599-607.
11. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, 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(6):1324-1343.
12. Genolini C, Falissard B. Kml: a package to cluster longitudinal data. *Comput Methods Programs Biomed.* 2011;104(3):e112-121.
13. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015;70(5):474-494.
14. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-138.
15. Owora AH, Becker AB, Chan-Yeung M, et al. Wheeze trajectories are modifiable through early-life intervention and predict asthma in adolescence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):612-621.
16. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* 2008;63(11):974-980.
17. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1505-1512.e14.
18. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):129-138.
19. Belgrave D, Simpson A, Semic-Jusufagic A, et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):575-583.e12.
20. Yang L, Narita M, Yamamoto-Hanada K, Sakamoto N, Saito H, Ohya Y. Phenotypes of childhood wheeze in Japanese children: a group-based trajectory analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):606-611.
21. von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1513-1514.
22. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. - PubMed - NCBI [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11826251>. Accessed August 24, 2018.
23. Spycher BD, Silverman M, Pescatore AM, Beardsmore CS, Kuehni CE. Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1058-1067.
24. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
25. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(1):7-13.
26. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1170-1175.e2.
27. Lee E, Lee SH, Kwon J-W, et al. A rhinitis phenotype associated with increased development of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):21-28.e1.
28. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):655-662.
29. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):389-396.e4.
30. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeyes Y, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy.* 2015;70(8):973-984.
31. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, et al. Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):388-399.
32. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by 'wheeze'? *Arch Dis Child.* 2000;82(4):327-332.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**How to cite this article:** Bougas N, Just J, Beydon N, et al. Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/pai.13027>

### **III. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les maladies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS**

Cette partie porte sur les résultats de l'étude des associations entre l'exposition pré- et postnatale à la PAA et les maladies respiratoires/allergiques au cours de l'enfance dans la cohorte PARIS. Les résultats relatifs à la survenue des symptômes d'asthme et à l'incidence du diagnostic d'asthme font l'objet d'un article en cours de finalisation et seront présentés au congrès international de l'ISEE (*International Society for Environmental Epidemiology*) en Septembre 2019 à Utrecht (Pays-Bas).

#### **III.1. Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la prévalence de la symptomatologie respiratoire/allergique**

Les associations trouvées entre les niveaux de NO<sub>x</sub> aux différentes fenêtres d'exposition et les prévalences de symptômes évocateurs d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite sont présentées dans le Tableau XXI.

L'exposition prénatale à la PAA (grossesse entière ou par trimestre) n'était associée à la prévalence d'aucun symptôme évocateur de maladie respiratoire/allergique.

L'augmentation d'un intervalle interquartile (22,0 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>) des niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie était significativement associée à la présence de sifflements au cours des 8-9 premières années de vie (ORa=1,20 ; IC<sub>95%</sub> [1,05-1,36]). La prévalence annuelle des sifflements durant le suivi était également associée à l'augmentation d'un intervalle interquartile (14,3 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>) des niveaux annuels de NO<sub>x</sub> correspondants (ORa=1,15 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,27]).

Les infections respiratoires jouaient un rôle de facteur modificateur : ainsi, l'association entre les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie et la prévalence des sifflements au cours du suivi était retrouvée chez les enfants ayant eu plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie (ORa=1,25 ; IC<sub>95%</sub> [1,19-1,36]), mais pas chez les autres (ORa=1,01 ; IC<sub>95%</sub> [0,85-1,21], p<sub>interaction</sub>=0,15). La même chose était observée en considérant les niveaux annuels de NO<sub>x</sub> (ORa=1,25 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-1,48]) chez les enfants avec ces infections précoces à répétition, ORa=1,05 ; IC<sub>95%</sub> [0,92-1,19] chez les autres, p<sub>interaction</sub>=0,10).

Les niveaux annuels de NO<sub>x</sub> étaient significativement associés à la présence de symptômes de rhinite au cours des 8-9 premières années de vie (ORa=1,09 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,18]), des symptômes de rhinite déclarés par les parents comme étant déclenchés par des pneumallergènes (moisissures, poussières, animaux, pollens) (ORa=1,13 ; IC<sub>95%</sub> [1,00-1,28]) et des symptômes de rhino-conjonctivite (ORa=1,16 ; IC<sub>95%</sub> [1,01-1,32]). L'exposition précoce à la PAA, durant la première année de vie, n'était pas associée aux symptômes de rhinite au cours du suivi.

Un contexte familial stressant (séparation ou divorce des parents, licenciement ou chômage, problème de santé sévère d'un membre de la famille, décès d'un proche) durant l'enfance avait un effet modificateur sur l'association entre l'exposition à la PAA et la survenue de symptômes de rhinite. En effet, les niveaux annuels de NO<sub>x</sub> n'étaient associés à la survenue de symptômes évocateurs de rhinite que chez les enfants ayant vécu des événements familiaux stressants au cours du suivi (ORa=1,26 ; IC<sub>95%</sub> [1,10-1,44], p<sub>interaction</sub>=0,01), mais pas chez les autres (ORa=1,15 ; IC<sub>95%</sub> [0,96-1,15]). On observait une interaction

similaire avec les symptômes évocateurs de rhinite déclenchés, selon les parents, par des pneumallergènes (ORa=1,48 ; IC<sub>95%</sub> [1,22-1,80]) chez les enfants ayant vécu des événements familiaux stressants, ORa=1,01 ; IC<sub>95%</sub> [0,85-1,19] chez les autres,  $p_{interaction}<0,01$ ).

Enfin, il n'y avait aucune association entre l'exposition postnatale à la PAA et la présence de symptômes évocateurs de dermatite atopique entre 0 et 8-9 ans.

Le sexe de l'enfant, son terrain allergique (antécédents parentaux de pathologies allergiques, sensibilisation allergénique à 8-9 ans) et l'exposition pré- et postnatale à la fumée de tabac environnementale n'étaient pas des facteurs modificateurs des associations testées ( $p_{interaction}>0,15$ ).

**Tableau XXI.** Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la symptomatologie respiratoire/allergique entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS (modèles GEE).

	Exposition prénatale à la PAA <sup>a</sup>	Exposition postnatale à la PAA <sup>b</sup>	
	Grossesse entière ORa <sup>c</sup> (IC 95%)	1 <sup>ère</sup> année de vie ORa <sup>d</sup> (IC 95%)	« Annuelle », entre chaque date de point ORa <sup>d</sup> (IC 95%)
Sifflements	0,86 (0,66-1,11)	<b>1,20 (1,05-1,36)</b>	<b>1,15 (1,04-1,27)</b>
Toux sèche nocturne	1,06 (0,86-1,30)	1,02 (0,89-1,17)	0,99 (0,89-1,11)
Symptômes évocateurs de dermatite atopique	1,00 (0,79-1,27)	0,99 (0,90-1,11)	0,92 (0,84-1,02)
Symptômes évocateurs de rhinite	1,14 (0,93-1,41)	1,04 (0,94-1,15)	<b>1,09 (1,01-1,18)</b>
Symptômes évocateurs de rhinite non déclenchés par des pneumallergènes selon les parents	1,21 (0,97-1,50)	0,97 (0,87-1,10)	1,05 (0,96-1,15)
Symptômes évocateurs de rhinite déclenchés par des pneumallergènes selon les parents	1,08 (0,82-1,43)	1,12 (0,98-1,28)	<b>1,13 (1,00-1,28)</b>
Symptômes évocateurs de rhino-conjonctivite	1,00 (0,67-1,50)	0,95 (0,81-1,12)	<b>1,16 (1,01-1,32)</b>

PAA : pollution atmosphérique d'origine automobile, ORa : odds ratio ajusté, IC : intervalle de confiance.

Odds ratios exprimés pour une augmentation d'un interquartile de la distribution des niveaux de NO<sub>x</sub> (grossesse entière : 16,1 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, 1<sup>ère</sup> année de vie : 22,0 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, entre chaque date de point : 14,3 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, correspondant à l'interquartile de la distribution des niveaux de NO<sub>x</sub> entre 0 et 8 ans).

Les odds ratios significatifs au seuil de 5 % sont écrits en gras.

Les modèles sont ajustés sur le sexe de l'enfant, le niveau socio-économique du foyer (faible, moyen, élevé), la saison de naissance, la taille de la fratrie à la naissance, le poids à la naissance, l'allaitement au sein à 3 mois, les antécédents parentaux d'allergies, le tabagisme maternel durant la grossesse, la présence de fumeurs au domicile, la présence de taches d'humidité ou de moisissures dans le logement à la naissance, la garde en crèche durant la petite enfance, la présence d'une ou plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie et l'IMC (indice de masse corporelle) à 8-9 ans.

<sup>a</sup> Niveaux de NO<sub>x</sub> mesurés par le réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif.

<sup>b</sup> Niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants.

<sup>c</sup> Ajustement supplémentaire sur les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie.

<sup>d</sup> Ajustement supplémentaire sur les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la grossesse entière.

### III.2. Associations entre l'exposition pré- et postnatale précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques

Les associations entre les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques précédemment identifiés par une méthode non-supervisée de classification sont présentés dans le Tableau XXII.

Il n'y avait pas d'association significative entre l'exposition prénatale à la PAA et les différents profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans.

Le groupe des sifflements persistants était associé à une augmentation d'un intervalle interquartile (22,0 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>) des niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie (ORa=1,41 ; IC<sub>95%</sub> [1,04-1,92]). Cette association était retrouvée chez les enfants ayant eu plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie (ORa=1,54 ; IC<sub>95%</sub> [1,08-2,19], p<sub>interaction</sub>=0,02), mais pas chez les autres (ORa=0,49 ; IC<sub>95%</sub> [0,21-1,16]). Elle était aussi montrée chez les enfants avec des antécédents maternels d'asthme (ORa=2,09 ; IC<sub>95%</sub> [1,23-3,57], p<sub>interaction</sub>=0,13) mais pas chez ceux qui n'avaient pas ces antécédents (ORa=1,26 ; IC<sub>95%</sub> [0,87-1,83]).

Par ailleurs, il n'y avait aucune interaction avec le sexe de l'enfant, la sensibilisation allergénique à 8-9 ans, l'exposition pré- et postnatale à la fumée de tabac environnementale et la survenue d'évènements familiaux stressants dans la petite enfance (p<sub>interaction</sub>>0,15).

Aucune association significative entre l'exposition à la PAA durant la première année de vie et les profils de dermatite ou de rhinite n'a été trouvée.

**Tableau XXII.** Associations entre l'exposition pré- et postnatale précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.

	Exposition prénatale à la PAA <sup>a</sup>	Exposition postnatale précoce à la PAA <sup>b</sup>
	Grossesse entière	1 <sup>ère</sup> année de vie
	ORa <sup>c</sup> (IC 95%)	ORa <sup>d</sup> (IC 95%)
<b>Profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques :</b>		
Symptômes absents/rares	1	1
Sifflements précoces transitoires	0,91 (0,56-1,46)	1,06 (0,86-1,32)
Sifflements persistants	0,94 (0,51-1,75)	<b>1,41 (1,04-1,92)</b>
Dermatite persistante	1,31 (0,80-2,13)	0,98 (0,74-1,30)
Toux/rhinite non-allergique	1,08 (0,71-1,64)	1,00 (0,81-1,23)
Rhinite allergique persistante	0,78 (0,28-2,16)	1,02 (0,77-1,34)
Rhinite allergique tardive	0,86 (0,51-1,46)	0,88 (0,63-1,23)

PAA : pollution atmosphérique d'origine automobile, ORa : odds ratio ajusté, IC : intervalle de confiance.

Odds ratios exprimés pour une augmentation d'un intervalle interquartile de la distribution des niveaux de NO<sub>x</sub> (grossesse entière : 16,1 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, 1<sup>ère</sup> année de vie : 22,0 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>).

Les odds ratios significatifs au seuil de 5 % sont écrits en gras.

Les modèles sont ajustés sur le sexe de l'enfant, le niveau socio-économique du foyer (faible, moyen, élevé), la saison de naissance, la taille de la fratrie à la naissance, le poids à la naissance, l'allaitement au sein à 3 mois, les antécédents parentaux d'allergies, le tabagisme maternel durant la grossesse, la présence de fumeurs au domicile, la présence de taches d'humidité ou de moisissures dans le logement à la naissance, la garde en crèche durant la petite enfance, la présence d'une ou plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie et l'IMC (indice de masse corporelle) à 8-9 ans.

<sup>a</sup> Niveaux de NO<sub>x</sub> mesurés par le réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif.

<sup>b</sup> Niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants.

<sup>c</sup> Ajustement supplémentaire sur les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie.

<sup>d</sup> Ajustement supplémentaire sur les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la grossesse entière.

### III.3. Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et l'incidence des diagnostics de maladies respiratoires/allergiques

Les associations entre l'exposition à la PAA aux différentes fenêtres d'exposition et l'incidence des diagnostics d'asthme, de dermatite atopique et de rhume des foins ont été analysées par des modèles de régressions de Cox et sont présentées dans le Tableau XXIII.

L'exposition prénatale à la PAA n'était pas associée à l'incidence des diagnostics d'asthme, de dermatite atopique ou de rhinite allergique entre 0 et 8-9 ans.

Concernant l'exposition postnatale à la PAA, l'incidence du diagnostic d'asthme au cours du suivi était associée à une augmentation d'un intervalle interquartile (22,0 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>) des niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie (ORa=1,21 ; IC<sub>95%</sub> [1,02-1,43]) ainsi qu'à une augmentation d'un intervalle interquartile (14,3 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>) des niveaux de NO<sub>x</sub> cumulés depuis la naissance (ORa=1,19 ; IC<sub>95%</sub> [1,06-1,34]).

Les associations entre l'incidence du diagnostic d'asthme et les niveaux postnatals d'exposition aux NO<sub>x</sub> (durant la première année de vie et cumulés depuis la naissance) étaient retrouvées chez les garçons (ORa=1,37 ; IC<sub>95%</sub> [1,17-1,61], p<sub>interaction</sub>=0,01, et ORa=1,29 ; IC<sub>95%</sub> [1,19-1,64], p<sub>interaction</sub><0,01, respectivement), mais pas chez les filles (ORa=0,88 ; IC<sub>95%</sub> [0,65-1,20] et ORa=0,87 ; IC<sub>95%</sub> [0,68-1,11], respectivement). Elles étaient aussi montrées chez les enfants ayant eu plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie (ORa=1,38 ; IC<sub>95%</sub> [1,16-1,64], p<sub>interaction</sub>=0,01 et ORa=1,31 ; IC<sub>95%</sub> [1,21-1,49], p<sub>interaction</sub><0,01, respectivement), mais pas chez les autres (ORa=0,95 ; IC<sub>95%</sub> [0,77-1,18] et ORa=0,92 ; IC<sub>95%</sub> [0,77-1,10], respectivement).

**Tableau XXIII.** Associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et l'incidence des diagnostics de maladies respiratoires/allergiques entre 0 et 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.

	Exposition prénatale à la PAA <sup>a</sup>		Exposition postnatale à la PAA <sup>b</sup>	
	Grossesse entière		1 <sup>ère</sup> année de vie	Entre la naissance et chaque date de point
	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)		HRa <sup>d</sup> (IC 95%)	HRa <sup>d</sup> (IC 95%)
Incidence du diagnostic d'asthme	0,86 (0,64-1,16)		<b>1,21 (1,02-1,43)</b>	<b>1,19 (1,06-1,34)</b>
Incidence du diagnostic de dermatite atopique	1,05 (0,89-1,23)		1,01 (0,92-1,10)	1,01 (0,94-1,08)
Incidence du diagnostic de rhume des foins	0,74 (0,47-1,18)		0,77 (0,57-1,03)	0,85 (0,67-1,08)

PAA : pollution atmosphérique d'origine automobile, HRa : hazard ratio ajusté, IC : intervalle de confiance.

Hazard ratios exprimés pour une augmentation d'un intervalle interquartile de la distribution des niveaux de NO<sub>x</sub> (grossesse entière : 16,1 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, 1<sup>ère</sup> année de vie : 22,0 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, cumul depuis la naissance : 14,3 µg/m<sup>3</sup> équivalent NO<sub>2</sub>, correspondant à l'interquartile de la distribution des niveaux de NO<sub>x</sub> entre 0 et 8 ans).

Les odds ratios significatifs au seuil de 5 % sont écrits en gras.

Les modèles sont ajustés sur le sexe de l'enfant, le niveau socio-économique du foyer (faible, moyen, élevé), la saison de naissance, la taille de la fratrie à la naissance, le poids à la naissance, l'allaitement au sein à 3 mois, les antécédents parentaux d'allergies, le tabagisme maternel durant la grossesse, la présence de fumeurs au domicile, la présence de taches d'humidité ou de moisissures dans le logement à la naissance, la garde en crèche durant la petite enfance, la présence d'une ou plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie et l'IMC (indice de masse corporelle) à 8-9 ans.

<sup>a</sup> Niveaux de NO<sub>x</sub> mesurés par le réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif.

<sup>b</sup> Niveaux de NO<sub>x</sub> modélisés par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants.

<sup>c</sup> Ajustement supplémentaire sur les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie.

<sup>d</sup> Ajustement supplémentaire sur les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la grossesse entière.

De plus, l'association entre les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie et l'incidence du diagnostic d'asthme entre 0 et 8-9 ans était significative chez les enfants avec des antécédents maternels d'asthme (ORa=1,39 ; IC<sub>95%</sub> [1,07-1,80]) mais pas chez ceux sans ces antécédents (ORa=1,16 ; IC<sub>95%</sub> [0,96-1,41]), même si le terme d'interaction était un peu éloigné du seuil de significativité (p<sub>interaction</sub>=0,28).

Aucune association avec l'incidence du diagnostic de dermatite atopique ou avec l'incidence du rhume des foins durant l'enfance n'a été trouvée. La sensibilisation allergénique à 8-9 ans, les événements familiaux stressants dans la petite enfance et l'exposition pré- et postnatale à la fumée de tabac environnementale n'étaient pas des facteurs modificateurs des associations testées par les modèles de régression de Cox (p<sub>interaction</sub>>0,15).

### III.4. Discussion

Le recours à différents modèles statistiques complémentaires (GEE, régression logistique multinomiale, régression de Cox) pour explorer la relation entre l'exposition à la PAA à différentes fenêtres et la morbidité respiratoire/allergique apporte un éclairage nouveau sur les relations entre, d'un côté, l'exposition pré- et postnatale à la PAA, et, de l'autre, la prévalence des symptômes respiratoires/allergiques et l'incidence des diagnostics d'asthme, de dermatite atopique et de rhume des foins au cours des 8-9 premières années de vie.

**Ainsi, cette analyse met en évidence des associations distinctes selon la fenêtre d'exposition et la maladie respiratoire/allergique considérée, et pointe des sous-groupes de population plus vulnérables.** L'incidence de l'asthme diagnostiqué, ainsi que la présence et la persistance de symptômes évocateurs d'asthme (les sifflements) tout au long du suivi, étaient associées à l'exposition postnatale à la PAA, en particulier à une fenêtre précoce, durant la première année de vie ou durant la période qui a précédé le diagnostic de l'asthme. En outre, il est intéressant de noter que, en dépit de sa diminution au fil du suivi, l'exposition annuelle à la PAA est aussi reliée à la prévalence annuelle des sifflements. En fait, ces associations n'étaient retrouvées que chez les enfants atteints de plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie. Les garçons et les enfants avec un terrain allergique (caractérisés par la présence d'antécédents maternels d'asthme) semblaient aussi, dans une moindre mesure, constituer des sous-populations plus vulnérables aux effets de la PAA. Au cours des 8-9 premières années de vie, les prévalences annuelles de symptômes évocateurs de rhinite, accompagnés de conjonctivite ou déclenchés par des pneumallergènes d'après les parents, étaient associées aux niveaux annuels concomitants de NO<sub>x</sub>, alors que l'exposition précoce à la PAA n'était pas reliée à la survenue de ces symptômes durant l'enfance, ni à l'incidence du diagnostic de rhume des foins. Enfin, ni les symptômes évocateurs de dermatite atopique, ni l'incidence du diagnostic de dermatite atopique n'étaient associés à l'exposition à la PAA, qu'elle soit prénatale ou postnatale.

Ces résultats s'inscrivent dans la continuité d'un travail précédent mené dans la cohorte PARIS, dans lequel les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie étaient associés au diagnostic d'asthme et aux sifflements persistants durant les 4 premières années de vie, mais pas aux sifflements transitoires (60). Ils confirment la petite enfance comme une fenêtre d'exposition à la PAA particulièrement cruciale dans le développement d'un asthme et la survenue de sifflements persistants dans l'enfance, ce qui rejoint les conclusions faites par d'autres auteurs (164,199,201,203,211). Les toutes premières années de vie correspondent à un moment critique du développement pulmonaire (141), et une exposition chronique à de hauts niveaux de polluants liés au trafic routier sur cette période pourrait entraîner une atteinte suffisamment

sévère des voies aériennes pour induire un remodelage de celles-ci, conduisant au développement d'un asthme (198,255).

À travers le monde, d'autres études ont également examiné l'impact de l'exposition à la PAA sur l'asthme, avec des conclusions cependant contrastées. Les résultats rapportés dans la cohorte néerlandaise PIAMA étaient assez similaires aux nôtres, puisqu'il était montré que l'exposition à la naissance était associée à l'incidence du diagnostic d'asthme au cours des 8 premières années de vie (211), et que les niveaux de PAA estimés au domicile à la naissance et tout au long de suivi étaient associés aux symptômes d'asthme au cours des 12 premières années de vie (203). En Chine, dans l'étude CCHH, les niveaux de NO<sub>2</sub> issus de mesurages étaient associés au diagnostic d'asthme à 3-6 ans (164). L'exposition postnatale à la PAA (à la naissance et cumulée jusqu'au diagnostic) était associée à l'incidence du diagnostic d'asthme depuis la naissance jusqu'à 6 ans (199) et jusqu'à 12 ans (201) dans deux études canadiennes, mais pas à l'incidence de ce diagnostic durant les six premières années de vie dans l'étude suédoise de Lindgren *et al.* (157), ni durant les 9-10 premières années de vie dans la cohorte norvégienne OBC (150). Il convient de noter que, dans les pays nordiques, les niveaux de PAA observés étaient relativement faibles : par exemple, les niveaux moyens d'exposition aux NO<sub>x</sub> durant la première année de vie des enfants étaient de 80,8 µg/m<sup>3</sup> dans la cohorte PARIS, contre 17 µg/m<sup>3</sup> dans l'étude de Lindgren *et al.* (157). Ces derniers suggéraient que, dans leur étude, ces niveaux étaient peut-être trop bas pour être facteurs de risque de l'asthme, ou alors que leur effet était trop faible par rapport à celui d'autres facteurs de risque pour être clairement distingué. Ceci pourrait alors expliquer que, dans la cohorte suédoise BAMSE, aucune association n'ait été trouvée entre les niveaux de NO<sub>x</sub> liés au trafic routier (durant la première année de vie et entre chaque date de point) et la survenue de sifflements au cours des 12 premières années de vie (188). Ce point est également étayé par le fait que, au sein des cohortes allemandes GINI/LISA, l'exposition à la PAA durant les 6 premières années de vie était associée au diagnostic d'asthme dans la région urbaine de Munich (146), mais pas dans la région plus rurale de Wesel en Rhénanie-du-Nord-Westphalie, où les niveaux moyens de polluants liés au trafic routier étaient plus bas (151). La méta-analyse réalisée dans le cadre du programme ESCAPE et notamment basée sur les données de cohortes européennes précédemment citées (BAMSE, PIAMA, GINI/LISA, MAAS) ne montrait pas d'associations entre l'exposition postnatale à la PAA et la présence d'asthme durant l'enfance (159).

Une autre explication possible à cette disparité de résultats est que tous les enfants ne présentent pas le même risque de développer l'asthme en lien avec l'exposition à la PAA. Nos résultats suggèrent clairement que l'exposition à la PAA n'est associée à la survenue de l'asthme et à la présence de sifflements durant l'enfance que chez les enfants ayant eu plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie. Or, cette interaction n'a jamais été étudiée dans la littérature, bien qu'elle soit biologiquement plausible. En effet, il est plutôt bien établi que les infections respiratoires peuvent conduire à des dommages tissulaires, altérant la structure des poumons et réduisant la fonction de barrière de l'épithélium des bronches (256,257), en particulier durant la petite enfance, période de grande immaturité du système immunitaire et des poumons. Le virus respiratoire syncytial peut notamment, *via* l'induction de la sécrétion par l'épithélium bronchique de la protéine VGEF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), conduire à la formation d'interstices intracellulaires au niveau cet épithélium, ce qui a pour conséquence d'accroître la perméabilité tissulaire au niveau des voies respiratoires basses (258). Ainsi, les infections précoces de ces voies respiratoires basses, en plus d'exercer un effet inflammatoire propre, peuvent conduire à une hyperperméabilité rendant les poumons plus vulnérables aux polluants atmosphériques durant l'enfance. La PAA pourrait alors entretenir une inflammation persistante au niveau des voies respiratoires (255,259), en induisant la formation de médiateurs de l'inflammation comme les dérivés réactifs de l'oxygène (190), mais également en orientant la différenciation des cellules Th0 en Th2, ce qui déséquilibrerait la balance Th1/Th2



et stimulerait la réponse immunitaire (160,167,190). Ce mécanisme pourrait expliquer le fait que, dans notre étude, l'augmentation des niveaux annuels de NO<sub>x</sub>, tout au long du suivi, soit associée à la survenue concomitante de sifflements. Il convient de noter que, dans notre étude, l'exposition précoce à la PAA n'était pas associée à la survenue de ces infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie.

Quelques travaux épidémiologiques ont suggéré que l'exposition à la PAA était différemment associée à l'incidence de l'asthme et à la présence de sifflements selon le sexe de l'enfant, mais leurs résultats sont discordants : certains ne montrent des associations significatives que chez les garçons (167,209), d'autres uniquement chez les filles (145,147,187). Dans notre étude, les associations entre l'incidence du diagnostic d'asthme et les niveaux de NO<sub>x</sub> postnatals (durant la première année de vie et cumulés depuis la naissance) n'étaient retrouvées que chez les garçons. Les mécanismes biologiques derrière l'effet modificateur du sexe ne sont pas élucidés. Partant du fait que, de base, le calibre des voies respiratoires des garçons est en moyenne plus petit que celui des voies respiratoires des filles durant la petite enfance (167), l'hypothèse pourrait être émise que le remodelage de ces voies respiratoires, engendré par les dommages causés par les polluants atmosphériques, aboutisse plus « facilement » à une hyperréactivité bronchique, et donc à un asthme.

L'association entre l'exposition postnatale à la PAA et l'asthme diffère selon la présence ou non d'antécédents maternels d'asthme dans la cohorte PARIS. En effet, les niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie n'étaient associés à l'incidence du diagnostic d'asthme et à la présence de sifflements persistants que chez les enfants avec des antécédents maternels d'asthme. Dans la littérature, d'autres études ont également montré des associations plus fortes chez les enfants avec des antécédents familiaux de maladies allergiques, ou plus largement avec un terrain atopique (149,160,198,200,206,208), en faisant l'hypothèse que le déséquilibre de la balance Th1/Th2, induit par les polluants atmosphériques et stimulant la réponse immunitaire et l'inflammation au niveau des bronches, se produisait plus fréquemment chez ces enfants. Au contraire, d'autres études rapportaient des associations entre l'exposition à la PAA et l'asthme uniquement chez les enfants sans prédisposition allergique particulière (145,166), arguant que, chez les enfants avec un terrain atopique, l'effet des polluants atmosphériques sur la survenue de symptômes d'asthme était négligeable en comparaison à d'autres facteurs de risques, notamment l'exposition à des allergènes.

L'effet de la PAA sur les symptômes évocateurs de rhinite et les diagnostics de rhume des foins/rhinite allergique reste à ce jour relativement peu étudié. Nos résultats montrent une association entre les niveaux annuels de NO<sub>x</sub>, tout au long du suivi, et les prévalences concomitantes de symptômes évocateurs de rhinite, en particulier lorsque ceux-ci sont accompagnés de conjonctivite ou déclenchés par des pneumallergènes selon les parents, suggérant que les polluants atmosphériques ont aussi un effet sur les voies respiratoires supérieures. L'absence d'association entre l'exposition précoce à la PAA et l'incidence du diagnostic de rhume des foins ou à la présence de symptômes persistants de rhinite durant l'enfance nous laisse penser que, dans notre étude, la pollution liée au trafic routier ne joue pas, à une fenêtre précoce, sur le développement de rhinite allergique, mais peut, sur le plus long-terme, entretenir la présence de symptômes évocateurs de rhinite chez les enfants. Il est néanmoins délicat de trop s'avancer sur ces conclusions, compte tenu de la discordance dans les résultats rapportés dans les autres travaux épidémiologiques (146,151,154,156,158,161,162,169,203,211,212). Dans les cohortes allemandes GINI/LISA, les niveaux de polluants atmosphériques, estimés à la naissance, n'étaient pas associés aux symptômes/diagnostics de rhume des foins (151), mais les niveaux de carbone suie tout le long du suivi étaient liés au diagnostic de rhume des foins entre 0 et 6 ans (146). Au contraire, dans la cohorte néerlandaise PIAMA, les symptômes évocateurs de rhinite entre 0 et 8 ans (211) et le diagnostic de rhume des foins entre 0 et 12 ans (203) étaient

associés aux niveaux de NO<sub>2</sub> estimés au domicile la naissance, mais pas à ces niveaux estimés au domicile actuel (203). De nouvelles investigations semblent nécessaires pour éclaircir ce point précis.

L'association entre l'exposition postnatale à la PAA et la survenue de symptômes de rhinite au cours du suivi n'était retrouvée que chez les enfants ayant connu des événements familiaux stressants dans l'enfance (deuil, divorce des parents, problème de santé d'un parent, licenciement d'un parent). Des études récentes suggèrent qu'un contexte stressant pourrait aggraver la réponse inflammatoire et promouvoir la différenciation des cellules Th0 en Th2 (190), ce qui augmenterait la susceptibilité des enfants face aux effets de l'exposition à la PAA, comme déjà retrouvé dans la cohorte PARIS à 4 ans sur les symptômes de rhinite persistants (60).

Dans la littérature, l'effet des polluants atmosphériques sur les symptômes/diagnostics de dermatite atopique est peu renseigné. Les rares études concluaient généralement à l'absence d'association entre l'exposition à la PAA et la dermatite atopique (162,196,197,211), même si quelques travaux reliaient des niveaux actuels de pollution atmosphérique avec la présence de symptômes évocateurs de dermatite atopique (mais pas avec le diagnostic de dermatite atopique) chez des enfants en âge de fréquenter l'école primaire (161,169). Dans la cohorte PARIS, ni les symptômes évocateurs de dermatite atopique, ni l'incidence du diagnostic de dermatite atopique n'étaient associés à l'exposition à la PAA.

Dans la littérature, l'exposition prénatale à la PAA était nettement moins souvent prise en compte que l'exposition postnatale. L'exposition durant la grossesse n'était associée à aucune des pathologies respiratoires/allergiques au cours du suivi de nos enfants, tandis que quelques études rapportaient un effet de cette exposition sur l'asthme (147,167,199), la dermatite atopique (206) et la rhinite (164,212). Contrairement à l'exposition postnatale, finement modélisée par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants, l'exposition prénatale a été, dans notre étude, approchée par les mesures de NO<sub>x</sub> effectuées par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air du réseau Airparif. Ainsi, outre le fait que l'exposition prénatale n'a peut-être pas d'effet sur la survenue de pathologies respiratoires/allergiques dans notre population, il est probable que les niveaux de fond ne soient pas suffisamment fins pour prendre en compte les fortes variations spatiales, à petite échelle, des niveaux de polluants associés au trafic routier qui caractérisent Paris et sa proche banlieue (contrairement à un modèle physico-chimique de dispersion).

## IV. Impact de l'exposition à la pollution atmosphérique pré- et postnatale d'origine automobile sur la fonction respiratoire à 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS

Ce travail a fait l'objet d'une publication sous forme d'article original dans la revue scientifique *Annals of the American Thoracic Society* et d'une communication orale au congrès international de l'ISEE (*International Society for Environmental Epidemiology*) en Septembre 2016 à Rome. L'article est résumé dans l'encadré ci-dessous, et est présenté dans son intégralité dans les pages suivantes. Le supplément de cet article est disponible en Annexe 10.

L'effet de la pollution atmosphérique d'origine automobile sur la santé respiratoire durant l'enfance a été de plus en plus étudié au cours des dernières décennies. S'il est admis que des variations des niveaux de polluants liés au trafic routier entraînent à court-terme des exacerbations des manifestations respiratoires, l'impact à long-terme de cette pollution sur la santé respiratoire, en particulier sur la fonction respiratoire, est à ce jour moins documenté. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail a été d'étudier les associations entre l'exposition pré- et postnatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile et la fonction respiratoire à 8-9 ans chez les enfants de la cohorte de naissances PARIS.

Cette étude a porté sur les 788 enfants de la cohorte PARIS pour lesquels les données relatives à la fonction respiratoire à 8-9 ans et à l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile à toutes les fenêtres considérées (grossesse, première année de vie et vie entière) était disponible. La fonction respiratoire a été mesurée par spirométrie lors du bilan clinico-biologique à 8-9 ans. L'exposition prénatale à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été estimée par les niveaux de NO<sub>x</sub> mesurés durant la grossesse par la station de fond du réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif la plus proche du domicile de la mère, tandis que l'exposition postnatale aux NO<sub>x</sub> a été calculée par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants prenant en compte les différents lieux de vie de l'enfant (domiciles, lieux de garde, écoles). Les associations entre la fonction respiratoire à 8-9 ans et l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile ont été analysées par des modèles de régression linéaire.

Une augmentation d'un intervalle interquartile des niveaux de NO<sub>x</sub> durant la grossesse (15,8 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>) était associée à une diminution du DEM<sub>25-75</sub> (β=-77,1 mL ; IC<sub>95%</sub> [-146,5 ; -7,7]), marqueur précoce d'une atteinte des petites voies aériennes. Cette diminution était plus grande en ne considérant que l'exposition durant le second trimestre de la grossesse (β=-166,4 mL ; IC<sub>95%</sub> [-269,8 ; -63,1]), qui correspond à une période cruciale de l'organogénèse des poumons durant laquelle se forme une partie des poumons, notamment les bronchioles. Il est possible que les polluants inhalés par la mère traversent la barrière placentaire et induisent un stress oxydatif perturbant le développement de l'appareil pulmonaire.

L'exposition postnatale aux NO<sub>x</sub> n'était pas associée aux paramètres de la fonction respiratoire dans l'ensemble de la population d'étude. Néanmoins, la recherche d'interactions statistiques a permis de montrer que certains sous-groupes d'enfants étaient vulnérables à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Chez les enfants ayant eu plusieurs infections des voies respiratoires basses durant leur première année de vie, une hausse d'un intervalle interquartile des expositions postnatales précoces (16,0 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>) et vie entière (14,2 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub>) aux NO<sub>x</sub> était associée à une diminution significative du VEMS (β=-44,0 mL ; IC<sub>95%</sub> [-77,4 ; -10,6] et β=-61,7 mL ; IC<sub>95%</sub> [-105,5 ; -17,9], respectivement) et de la CVF (β=-42,1 mL ; IC<sub>95%</sub> [-82,4 ; -1,8] et β=-54,9 mL ; IC<sub>95%</sub> [-108,0 ; -1,8],

respectivement), mais pas du rapport VEMS/CVF. Cette diminution proportionnelle des volumes pulmonaires suggère une potentielle altération de la croissance des poumons durant l'enfance. Dans la littérature, il a été montré que les infections des voies respiratoires peuvent endommager la barrière épithéliale des bronches. Durant la petite enfance, où les systèmes respiratoires et immuns sont immatures, cela pourrait conduire à une hyperperméabilité rendant les poumons plus vulnérables aux polluants inhalés.

Enfin, chez les enfants sensibilisés à 8-9 ans, une augmentation d'un intervalle interquartile des niveaux de NO<sub>x</sub> durant la première année de vie était associée à une diminution du rapport VEMS/CVF ( $\beta=-0,65\%$  ; IC<sub>95%</sub> [-1,25 ; -0,05]), ce qui allait dans le sens d'une potentielle obstruction de l'appareil pulmonaire. Bien que les mécanismes derrière cette interaction soient méconnus, il est possible que les polluants inhalés stimulent la réaction inflammatoire causée par des réactions allergiques à des pneumallergènes

En conclusion, ce travail a apporté des éléments nouveaux concernant la relation complexe entre l'exposition au trafic routier sur le long-terme et la fonction respiratoire des enfants, notamment en montrant pour la première fois une interaction avec les infections précoces des voies respiratoires basses. Les diminutions des paramètres de la fonction respiratoire observées dans cette étude sont faibles, bien que statistiquement significatives. Néanmoins, ces diminutions pourraient, à l'échelle d'une population, entraîner un « décalage » dans les distributions des volumes et débits respiratoires de cette population, à l'origine d'une augmentation du nombre d'individus présentant des volumes et des débits respiratoires en dessous des seuils cliniquement pertinents. En outre, la poursuite du suivi de ces enfants à l'adolescence permettra de mieux évaluer l'impact de ces diminutions.

- **Article**

Bougas N, Rancière F, Beydon N, Viola M, Perrot X, Gabet S, Lezmi G, Amat F, De Blic J, Just J, Momas I. Traffic-related Air Pollution, Lung Function, and Host Vulnerability. New Insights from the PARIS Birth Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):599–607.

- **Communication orale**

Bougas N, Rancière F, Viola M, Momas I. Joint effects of traffic-related air pollution and lower respiratory tract infections on lung function in children from a French birth cohort. Communication orale, *International Society for Environmental Epidemiology conference*, Rome, 1-4 septembre 2016.

# Traffic-related Air Pollution, Lung Function, and Host Vulnerability

## New Insights from the PARIS Birth Cohort

Nicolas Bougas<sup>1</sup>, Fanny Rancière<sup>1</sup>, Nicole Beydon<sup>2</sup>, Malika Viola<sup>1</sup>, Xavier Perrot<sup>3</sup>, Stephan Gabet<sup>1</sup>, Guillaume Lezmi<sup>4</sup>, Flore Amat<sup>5</sup>, Jacques De Blic<sup>4</sup>, Jocelyne Just<sup>5</sup>, and Isabelle Momas<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, EA 4064, Épidémiologie environnementale, Paris, France; <sup>2</sup>Unité Fonctionnelle de Physiologie-Explorations Fonctionnelles Respiratoires, AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France; <sup>3</sup>Laboratoire de Météorologie Dynamique, Ecole Normale Supérieure, Paris, France; <sup>4</sup>Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France; <sup>5</sup>Service d'Allergologie Pédiatrique, AP-HP, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France; and <sup>6</sup>Mairie de Paris, Direction de l'Action Sociale de l'Enfance et de la Santé, Cellule Cohorte, Paris, France

ORCID IDs: 0000-0002-2099-1724 (N.B.); 0000-0003-3485-2247 (F.R.).

### Abstract

**Rationale:** Although the effects of traffic-related air pollution on respiratory exacerbations have been well documented, its impact on lung function in childhood remains unclear.

**Objectives:** Our aim was to investigate the associations of prenatal, early, and lifetime traffic-related air pollution exposure with lung function at 8–9 years studying possible effect modification by sex, sensitization at 8–9 years, and early lower respiratory tract infections.

**Methods:** We conducted this study among 788 children from the PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) birth cohort. Lung function tests were performed during the medical examination at 8–9 years. Traffic-related air pollution exposure during each trimester of pregnancy was estimated using nitrogen oxides background measurements. Postnatal traffic-related air pollution exposure was assessed by a nitrogen oxides air dispersion model at both residential and daycare/school addresses. Associations between lung function and traffic-related air pollution exposure were analyzed by multiple linear regression models.

**Results:** Higher prenatal nitrogen oxides levels, especially during the second trimester of pregnancy, were associated with a lower forced expiratory flow at 25–75% of the forced vital capacity, but there were no

significant associations between prenatal nitrogen oxide levels and forced vital capacity, forced expiratory volume during 1 second, or the forced expiratory volume during 1 second/forced vital capacity ratio overall. Postnatal traffic-related air pollution exposure was associated with lower lung function among children with early lower respiratory tract infections or sensitization at 8–9 years, but not in the full cohort. In children with early repeated lower respiratory tract infections, an interquartile increase in lifetime nitrogen oxides exposure was associated with both a lower forced expiratory volume during 1 second (–62.6 ml; 95% confidence interval = –107.0 to –18.1) and forced vital capacity (–55.7 ml; 95% confidence interval = –109.5 to –1.8), but was not associated with the forced expiratory volume during 1 second/forced vital capacity ratio. There was an association between greater early postnatal nitrogen oxide exposure and a lower forced expiratory volume during 1 second/forced vital capacity ratio among sensitized children (–0.65%; 95% confidence interval = –1.25 to –0.05).

**Conclusions:** This study sheds new light, suggesting associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and reduced lung function may be enhanced by early, repeated lower respiratory tract infections or allergic sensitization.

**Keywords:** child; respiratory tract infections; allergy; immunology

(Received in original form November 27, 2017; accepted in final form February 5, 2018)

Supported by the Paris Municipal Department of Social Action, Childhood, and Health, the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety project PNR-EST 2009-1-66, the French Environment and Energy Management Agency (ADEME), European collaborative program MeDALL no. FP7-261357, the Paris Descartes University, a Ph.D. grant funded by the ADEME (N. Bougas), and by funding support from the French Center for Space Studies for a research fellowship (X.P.).

**Author Contributions:** I.M. contributed to the implementation of the PARIS birth cohort. I.M. and F.R. coordinated the PARIS cohort follow-up. J.J., N. Beydon, and F.A. supervised the medical examination and lung function tests at 8–9 years at Trousseau Hospital. J.D.B. and G.L. supervised the medical examination and lung function tests at 8–9 years at Necker Hospital. M.V. and X.P. contributed to assessing exposure to traffic-related air pollution. S.G. contributed to the PARIS cohort follow-up, the logistic coordination of the medical examination at 8–9 years and performed IgE measurements. N. Bougas supervised modeling of exposure to traffic-related air pollution, performed the statistical analysis and drafted the manuscript. I.M. and F.R. supervised data analysis and manuscript preparation. All authors were involved in the interpretation of the results, critically revised the manuscript and approved the final version as submitted.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Fanny Rancière, Ph.D., 4 Avenue de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 06, France. E-mail: fanny.ranciere@parisdescartes.fr.

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

Ann Am Thorac Soc Vol 15, No 5, pp 599–607, May 2018  
Copyright © 2018 by the American Thoracic Society  
DOI: 10.1513/AnnalsATS.201711-9000C  
Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

As urban populations become more dense (1) and traffic contributions to total air pollution rise in urban areas (2), adverse effects of traffic-related air pollution (TRAP) on respiratory outcomes and lung function have been increasingly studied over the last decades, especially in vulnerable populations, such as children.

Recent longitudinal studies have focused on long-term effects of both pre- and postnatal TRAP exposure on lung function. Modeling techniques have been used to obtain exposure data more specific and individualized than measurements from air quality-monitoring networks. However, the association between long-term TRAP exposure and lung function in children remains unclear (3, 4). This lack of evidence may be due to heterogeneity in study methods. Exposure to air pollution has been assessed by land-use regression (LUR) (5–7) or air dispersion models (8, 9) applied to the residential address (5–8, 10) or, more rarely, to both residential and daycare/school addresses (9). Different traffic-related air pollutants have been considered, mainly particles (particulate matter [PM] with an aerodynamic diameter less than 2.5  $\mu\text{m}$  [ $\text{PM}_{2.5}$ ] or 10  $\mu\text{m}$  [ $\text{PM}_{10}$ ]) (5, 8–10) and nitrogen oxides (nitric oxide [NO], nitrogen dioxide [ $\text{NO}_2$ ], and nitrogen oxide [ $\text{NO}_x$ ]) (5, 6, 8, 9). The different exposure time windows (prenatal, early, lifetime, current) that have been considered in these studies could also explain the variability in results, as multiple critical periods of vulnerability for the developing lung exist (11).

The existence of potentially susceptible subgroups within the general population may also contribute to differences in results across studies (3, 4). Regarding sex, Schultz and colleagues (9) reported stronger associations between TRAP exposure and lung function in boys, whereas Oftedal and colleagues (8) found stronger associations with lung airflows in girls. No differences by sex were found in the ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) or INMA (Infancia y Medio Ambiente [Environment and Childhood]) studies (5, 6). Schultz and colleagues (9) also reported stronger associations among sensitized children or children with asthma, suggesting that atopy/allergy could modify the effects of air pollution on children's respiratory systems. However, other studies did not report such associations (5, 8). Lower respiratory tract infections (LRIs) during infancy, a

critical period of lung growth and maturation, can stimulate airway injury and remodeling, leading to epithelial damages and increased mucosal layer permeability, which could make the lungs more vulnerable to air pollutants throughout childhood (12–14). Therefore, considering the occurrence of LRIs in early childhood might help to disentangle the complex associations between TRAP exposure and lung function at school age.

In this context, our aim was to investigate the association of TRAP exposure with lung function at 8–9 years of age in children from the PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) birth cohort, considering TRAP exposure at different time windows (prenatal, early, lifetime) and studying possible effect modification by sex, sensitization at 8–9 years of age, and early LRIs.

## Methods

### Study Design

This study is based on the prospective follow-up of the PARIS birth cohort until 8–9 years of age, and uses data collected by repeated self-administered health and environmental questionnaires, and during a medical examination at 8–9 years, which took place in two reference asthma medical centers in Paris (Necker and Trousseau hospitals). The PARIS study has been approved by the French Ethics Committees (permission nos. 031153, 051289, and ID-RCB 2009-A00824-53). Written informed consent was obtained from the parents.

### Participants

In the PARIS cohort, 3,840 healthy, term newborns were recruited from five Paris maternity hospitals between February 2003 and June 2006. Medical and sociodemographic eligibility criteria and methods of selection have been previously described (15). The present study deals with the 788 children who, among those 1,080 attending the 8- to 9-year medical examination, successfully performed spirometry tests and had complete prenatal, early, and lifetime TRAP exposure estimates, as well as complete data on all covariates included in the multivariable models (see flow chart, Figure E1 in the online supplement).

### Lung Function

Lung function tests were performed during the medical examination at 8–9 years. If applicable, parents were asked to stop any medication inhaled by the child 24 hours before spirometry tests. After checking that children did not have any respiratory infections during the previous 4 weeks, spirometry tests were performed by trained technicians. Forced expiratory volume at 1 second ( $\text{FEV}_{1}$ ), forced vital capacity (FVC), and forced expiratory flow at 25–75% of the FVC (forced expiratory flow at 25–75% of the FVC [ $\text{FEF}_{25-75\%}$ ]) were measured. For each child, three spirometry tests were performed, and up to eight tests were performed if children were unable to give at least two technically satisfactory maneuvers. A physician reviewed the flow-volume loops and selected the lung measures from the most acceptable curve. Predicted values and z-scores of lung function measures were obtained from the Global Lung Function Initiative equations based on sex, height, age, and ethnicity (16).

### TRAP Exposure

Postnatal TRAP exposure was assessed using the ExTra index developed by Sacre and colleagues (17) to estimate concentrations of traffic-related  $\text{NO}_x$  in front of each location attended by children (home, daycare, and school). ExTra sums a regional component corresponding to background  $\text{NO}_x$  levels and a local component modeled using an air dispersion model adapted from the Danish operational street pollution model (18, 19) (see the online supplement). Location addresses and time spent at each location were obtained from specific questionnaires throughout follow-up. The ExTra index is composed of subindices corresponding to the maximum time periods during which no change in locations (home, daycare, school) occurred. In this study, the ExTra index was calculated for each child during the first year of life (early exposure) and lifetime as the weighted average of the different subindices.  $\text{NO}_x$  levels were expressed in micrograms per cubic meter  $\text{NO}_2$  equivalent.

Prenatal TRAP exposure could not be modeled using the ExTra index due to unavailable data, especially regarding the mothers' workplaces. Therefore, prenatal TRAP exposure was estimated based on daily  $\text{NO}_x$  measurements ( $\text{NO} + \text{NO}_2$ )

from the air quality–monitoring network of the Paris region (Airparif) by using the background station closest to the mothers' home addresses during pregnancy. Five children whose mothers started their pregnancy outside the Paris area were excluded. Average NO<sub>x</sub> levels were calculated for the entire pregnancy and for each trimester.

### Predictors, Potential Confounders, and Effect Modifiers

At the maternity hospital, an interview with the mother was conducted and family characteristics were recorded: socioeconomic status (SES; divided into three categories according to the highest occupation of the two parents: low—unemployed/students/blue-collar workers/low-level white-collar workers; medium—craftsmen/shopkeepers/intermediate-level white-collar workers; high—high-level white-collar workers), ethnicity, presence of older siblings, family history of allergy (asthma, hay fever, and eczema), and maternal smoking during pregnancy. At age 1 month, a trained interviewer administered a standardized phone questionnaire to parents to determine family living conditions, including breastfeeding and presence of smokers at home. Repeated self-administered questionnaires were sent to parents between 3 months and 8–9 years of age to update previously collected data. The occurrence of LRIs (bronchitis and bronchiolitis) during the first year of life was prospectively reported by parents in five self-administered questionnaires at 1, 3, 6, 9, and 12 months. At 8–9 years of age, anthropometric data (height, weight), respiratory medications, current asthma (defined as two positive answers out of the three following questions at 8–9 years: 1) “Has your child ever been diagnosed by a doctor as having asthma?”; 2) “Has your child taken any medicines for asthma (including inhalers, nebulizers, tablets, or liquid medicines) or breathing difficulties (chest tightness, shortness of breath) in the last 12 months?”; and 3) “Has your child had wheezing or whistling in the chest at any time in the last 12 months?”), asthma ever (defined as ever doctor-diagnosed asthma), and sensitization were recorded during the medical examination. Participants were considered as sensitized if they exhibited a positive ImmunoCAP Phadiatop test (*Dermatophagoides*

*pteronyssinus*, cat, dog, *Blatella germanica*, *Alternaria alternata*, timothy grass, and birch pollen) or a positive ImmunoCAP Trophatop test (fx26: egg white, cow's milk, peanut, and mustard; fx27: fish, wheat, soya, and hazelnut; fx28: sesame, shrimp, beef, and kiwi; Phadia, Thermo Fisher Scientific). Global air quality in the 5 days before spirometry testing was assessed using the average of the daily global Paris air quality (ATMO) index. The ATMO index, expressed on a scale from 1 (very good) to 10 (very bad) (20), characterizes, in a simple and comprehensive way, the global air quality in the Paris region in terms of four common regulated air pollutants (sulfur dioxide, NO<sub>2</sub>, ozone, and PM<sub>10</sub>).

### Statistical Analyses

The main characteristics of children participating in this study and nonparticipants still followed-up at 8–9 years are described.

Associations between pre- and postnatal NO<sub>x</sub> exposure and lung function parameters at 8–9 years (measured values and *z*-scores) were assessed using linear regression models adjusted for the relevant variables chosen from a directed acyclic graph built using DAGitty version 2.3 (21). Relationships between variables were assigned according to the literature, and a sufficient set of covariates for estimating the direct effect of NO<sub>x</sub> exposure on lung function was identified (Figure E2). Variables selected for inclusion in the multivariable models were sex (female, male), age (continuous), height at 8–9 years (continuous), weight at 8–9 years (continuous), ethnicity (non-white, white), birthweight (continuous), presence of older siblings (no, yes), family SES (low, medium, high), parental history of asthma (no, yes), maternal smoking during pregnancy (no, yes), exposure to environmental tobacco smoke at home at birth (no, yes), breastfeeding at 3 months of age (no, yes), number of LRIs during the first year of life (0, 1,  $\geq 2$ ), season of birth (spring, summer, autumn, winter), season of the 8- 9-year-medical check-up (spring, summer, autumn, winter), respiratory medication during the last year (no, yes), ever doctor-diagnosed asthma at 8–9 years (no, yes), and sensitization at 8–9 years (no, yes). In addition, all models were adjusted for mean ATMO index in the 5 days before spirometry testing (continuous) due to the

known short-term effects of current air quality on lung function (22). Due to overlap and high correlation (Pearson's  $r = 0.85$ ), associations of early and lifetime NO<sub>x</sub> exposure with lung function at 8–9 years were studied in separate multivariable models. Similarly, associations of prenatal NO<sub>x</sub> exposure during each trimester of pregnancy with lung function at 8–9 years were analyzed in separate multivariable models.

Possible effect modification by sex, sensitization at 8–9 years, and frequency of early LRIs were tested using multiplicative interaction terms ( $P < 0.05$ ), and stratified models were built. Both pre- and postnatal NO<sub>x</sub> exposure levels were entered as continuous variables, and results were expressed as adjusted  $\beta$  coefficients with their 95% confidence intervals (CIs) for an interquartile range increase in NO<sub>x</sub> levels. Sensitivity analyses were conducted in children whose mothers did not move during pregnancy and without including both pre- and postnatal NO<sub>x</sub> exposures in the same model. All analyses were conducted with Stata/SE version 11.2 (StataCorp).

## Results

Compared with nonparticipants still followed-up at 8–9 years, PARIS children participating in this study were more likely to live in a family with high SES and to have been breastfed at birth. However, they did not seem to differ with regard to sex, parental history of asthma, older siblings, maternal smoking during pregnancy, and postnatal exposure to environmental tobacco smoke (Table 1).

Health data, including lung function parameters, are described in Table 2. During the first year of life, 42.2% of participants had at least one LRI, and 19.2% had repeated ( $\geq 2$ ) LRIs. About 10.8% of children had asthma ever. Distributions of prenatal, early, and lifetime NO<sub>x</sub> exposure (including interquartile ranges) are presented in Table 3.

In multiple linear regression models, greater prenatal NO<sub>x</sub> exposure during the entire pregnancy was significantly associated with a lower FEF<sub>25–75%</sub> ( $-77.1$  ml/s; 95% CI =  $-146.5$  to  $-7.7$ ), but there were no significant associations with lower FEV<sub>1</sub>, FVC, or the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (Table 4). These associations were similar for NO<sub>x</sub>

**Table 1.** Baseline characteristics of the Pollution and Asthma Risk: an Infant Study cohort children participating in this study and nonparticipants still followed-up at 8–9 years

	Participants (n = 788)	Nonparticipants (n = 1,694)
Boys, n (%)	399 (50.6)	880 (52.0)
Family socioeconomic status		
Low, n (%)	44 (5.6)	141 (8.3)
Medium, n (%)	197 (25.0)	483 (28.7)
High, n (%)	547 (69.4)	1,060 (63.0)
Parental history of allergy, n (%)	361 (45.8)	795 (47.1)
Place of residence at birth		
Paris city, n (%)	493 (62.6)	1,058 (62.5)
Paris suburbs, n (%)	295 (37.4)	636 (37.5)
Older sibling(s), n (%)		
None	423 (53.7)	918 (54.2)
One	274 (34.8)	601 (35.5)
Two or more	91 (11.5)	175 (10.3)
Birthweight, kg (mean ± SD)	3.40 ± 0.39	3.41 ± 0.40
Breastfeeding at birth, n (%)	654 (84.0)	1,326 (79.0)
Maternal smoking during pregnancy, n (%)	73 (9.3)	176 (10.4)
Smokers at home at birth, n (%)	170 (21.6)	349 (20.8)

Definition of abbreviation: SD = standard deviation.

exposure during the second trimester, with an association between NO<sub>x</sub> exposure and FEF<sub>25–75%</sub> (−166.4 ml/s; 95% CI = −269.8 to −63.1) of larger magnitude than that of total pregnancy NO<sub>x</sub> exposure and FEF<sub>25–75%</sub>. There were no significant associations observed between NO<sub>x</sub> exposure and lung function during the first or third trimesters. Excluding children whose mothers moved during pregnancy did not change these findings (see Table E1).

Associations between early/lifetime NO<sub>x</sub> exposure and lung function at 8–9 years were not significant in the whole study population (Table 5), but they were modified by early repeated LRIs and sensitization at 8–9 years. Whereas there was no significant association in children without early repeated LRIs, lifetime NO<sub>x</sub> exposure was significantly associated with lower FEV<sub>1</sub> (−61.7 ml; 95% CI = −105.5 to −17.9), FVC (−54.9 ml; 95% CI = −108.0 to −1.8), and FEF<sub>25–75%</sub> (−157.2 ml/s; 95% CI = −262.9 to −51.5) in children with early repeated LRIs (all interaction *P* < 0.05). Similar findings were obtained considering early NO<sub>x</sub> exposure (Figure 1). Among children sensitized at 8–9 years, early NO<sub>x</sub> exposure was significantly associated with lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (−0.66%; 95% CI = −1.27 to −0.05), whereas there was no significant association in nonsensitized children (Figure 2). We did not find any effect modification by sex.

All these results were confirmed using *z*-score values of lung function parameters (Tables E2 and E3) after further adjusting for sensitization at 8–9 years (Tables E4 and E5) and without including both pre- and

**Table 2.** Description of health data, including lung function, in the Pollution and Asthma Risk: an Infant Study cohort children participating in this study (n = 788)

	Mean ± SD or n (%)
Age, yr (mean ± SD)	8.5 ± 0.6
Height, cm (mean ± SD)	131.6 ± 6.1
Weight, kg (mean ± SD)	28.5 ± 4.9
Asthma ever, n (%)	85 (10.8)
Current asthma, n (%)	72 (9.2)
Respiratory medication during the last year, n (%)	99 (13.1)
LRIs during the first year of life, n (%)	
None	456 (57.8)
One	181 (23.0)
Two or more	151 (19.2)
Sensitization at 8–9 yr (n = 743):	
to any common allergen, n (%)	272 (36.6)
to any inhalant allergen, n (%)	233 (31.3)
to pollen, n (%)	114 (15.5)
to any food allergen, n (%)	132 (17.8)
FEV <sub>1</sub> , L (mean ± SD)	1.71 ± 0.27
FEV <sub>1</sub> z-score (mean ± SD)	0.29 ± 0.94
FVC, L (mean ± SD)	1.96 ± 0.33
FVC z-score (mean ± SD)	0.35 ± 0.99
FEV <sub>1</sub> /FVC, % (mean ± SD)	87.7 ± 5.4
FEV <sub>1</sub> /FVC z-score (mean ± SD)	−0.14 ± 0.90
FEF <sub>25–75%</sub> , L/s (mean ± SD)	2.22 ± 0.51
FEF <sub>25–75%</sub> , z-score (mean ± SD)	0.27 ± 0.94

Definition of abbreviations: LRIs = lower respiratory tract infections; FEF<sub>25–75%</sub> = forced expiratory flow at 25–75% of the FVC; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume at 1 second; FVC = forced vital capacity; SD = standard deviation.

postnatal NO<sub>x</sub> exposures in the same model (Tables E6 and E7).

## Discussion

The present study sheds new light on the complex relations between TRAP exposure and lung function in school-aged children, showing different effects according to exposure time windows and host vulnerability. In the PARIS birth cohort, we found that NO<sub>x</sub> exposure during the second trimester of pregnancy was associated with lower FEF<sub>25–75%</sub> at 8–9 years, whereas no associations were reported considering the first or the third trimester of pregnancy. Our study contributes to the growing evidence supporting association between prenatal TRAP exposure during the second trimester and lower lung function in childhood using different indicators: background NO<sub>2</sub> levels in California (23), NO<sub>2</sub> levels modeled by LUR in Spain (6), and PM<sub>2.5</sub> personal measurements in Poland (24). Results regarding FEF<sub>25–75%</sub> deserve to be interpreted with caution, due to the high variability in this parameter. However, they are consistent with the fact



**Table 3.** Distribution of pre- and postnatal traffic-related air pollution exposure in the Pollution and Asthma Risk: an Infant Study cohort children participating in this study ( $n = 788$ )

	Minimum	25th Percentile	Median	75th Percentile	Maximum	IQR
Prenatal NO <sub>x</sub> , µg/m <sup>3</sup> NO <sub>2</sub> equivalent						
Entire pregnancy	49.1	65.3	71.7	81.1	100.4	15.8
First trimester	31.5	51.5	69.6	86.4	117.9	34.9
Second trimester	30.3	54.9	77.1	93.8	120.5	38.9
Third trimester	31.2	55.6	74.3	89.1	119.1	33.5
Early NO <sub>x</sub> , µg/m <sup>3</sup> NO <sub>2</sub> equivalent	41.3	66.4	72.1	82.6	177.0	16.2
Lifetime NO <sub>x</sub> , µg/m <sup>3</sup> NO <sub>2</sub> equivalent	39.9	57.0	65.4	71.0	125.0	14.0

Definition of abbreviations: IQR = interquartile range; NO<sub>2</sub> = nitrogen dioxide; NO<sub>x</sub> = nitrogen oxides. "Early NO<sub>x</sub>" corresponds to NO<sub>x</sub> exposure during the first year of life.

that FEF<sub>25–75%</sub> is regarded as an early marker of small airways impairment (25). Mechanisms of prenatal TRAP exposure effects on lung function remain unclear. The second trimester of pregnancy is a crucial period during which the respiratory airways, including the bronchioles, are formed and lung morphology dramatically changes (26, 27). Pollutants inhaled by the mother during pregnancy could cross the placental barrier, induce oxidative stress, and directly impair the lung by disturbing organogenesis (28). Air pollution could also indirectly impair lung function by affecting the fetal supply of nutrients and oxygen, and consequently birthweight (28), which is a known predictor of

altered lung function (29), but the fact that our associations remain significant after adjusting for birthweight is in favor of a direct effect of TRAP on lung organogenesis.

The second contribution of this article is to highlight, for the first time, effect modification by early repeated LRIs on the association between postnatal TRAP exposure and lung function. Among children with repeated LRIs during the first year of life, both early and lifetime TRAP exposures were associated with lower FEV<sub>1</sub> and FVC, without an association with the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio. These results suggest that postnatal TRAP exposure could affect overall lung growth, because FEV<sub>1</sub> and

FVC seemed to be reduced in proportion. Previous studies have considered the effects of both early and lifetime TRAP exposure on lung function in school-aged children, providing results quite heterogeneous and inconsistent (8–10), but no team studied LRIs as potential modifiers, even though this hypothesis is biologically plausible. It is well known that early viral respiratory infections can adversely affect lung development and architecture throughout childhood (12). Viral respiratory infections can also lead to tissue injury and reduce barrier functions in the airway epithelium (30), especially during critical time periods in lung and immune system development, such as infancy. Kilani and colleagues (31) demonstrated that respiratory syncytial virus could enhance the synthesis of growth factors, which cause intercellular gap formation in the airway epithelium and increase the permeability of the bronchial airway epithelial monolayer. Thus, early, repeated LRIs may damage the respiratory epithelium, leading to hyperpermeability of the mucosal layer, possibly making the lungs vulnerable to environmental pollutants throughout childhood. Although lifetime NO<sub>x</sub> levels were lower than early NO<sub>x</sub> levels in our study, they were associated with a greater decrease in lung function, suggesting that chronic TRAP exposure might be more deleterious than early TRAP exposure.

**Table 4.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8–9 years in the Pollution and Asthma Risk: an Infant Study cohort children ( $n = 788$ )

Prenatal NO <sub>x</sub>	FEV <sub>1</sub> (ml) β (95% CI)	FVC (ml) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25–75%</sub> (ml/s) β (95% CI)
Entire pregnancy*	−25.8 (−53.2 to 1.7)	−15.5 (−48.3 to 17.3)	−0.61 (−1.40 to 0.18)	−77.1 (−146.5 to −7.7)
First trimester <sup>†</sup>	−17.9 (−52.9 to 17.3)	−19.8 (−61.6 to 22.1)	0.05 (−0.96 to 1.06)	−11.6 (−100.6 to 77.4)
Second trimester <sup>‡</sup>	−39.3 (−80.4 to 1.7)	−19.9 (−68.9 to 29.2)	−1.10 (−2.28 to 0.07)	−166.4 (−269.8 to −63.1)
Third trimester <sup>§</sup>	−8.5 (−43.6 to 26.6)	2.3 (−39.6 to 44.2)	−0.60 (−1.61 to 0.40)	−28.1 (−117.1 to 60.9)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; FEF<sub>25–75%</sub> = forced expiratory flow at 25–75% of the FVC; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume at 1 second; FVC = forced vital capacity; IQR = interquartile range; NO<sub>2</sub> = nitrogen dioxide; NO<sub>x</sub> = nitrogen oxides.

Each row is a separate model. All models are adjusted for sex, age, height, weight, ethnicity, birthweight, presence of older siblings, family socioeconomic status, maternal history of asthma, breastfeeding at 3 months of age, daycare attendance at 6 months of age, maternal smoking during pregnancy, exposure to environmental tobacco smoke at home at birth, asthma ever, respiratory medication during the last year, season of birth, season of the 8- to 9-year medical check-up, the number of lower respiratory tract infections during the first year of life, lifetime NO<sub>x</sub> exposure and the average of the daily global Paris air quality index.

β values are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

\*IQR = 15.8 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

<sup>†</sup>IQR = 34.9 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

<sup>‡</sup>IQR = 38.9 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

<sup>§</sup>IQR = 33.5 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

**Table 5.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8–9 years in the Pollution and Asthma Risk: an Infant Study cohort children ( $n = 788$ )

	FEV <sub>1</sub> (ml) β (95% CI)	FVC (ml) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25–75%</sub> (ml/s) β (95% CI)
Early NO <sub>x</sub> *	−0.3 (−12.4 to 11.9)	0.2 (−14.3 to 14.7)	−0.07 (−0.42 to 0.28)	0.8 (−30.2 to 31.8)
Lifetime NO <sub>x</sub> †	2.5 (−14.1 to 19.2)	2.6 (−17.3 to 22.5)	−0.04 (−0.52 to 0.44)	3.8 (−38.4 to 45.9)

*Definition of abbreviations:* CI = confidence interval; FEF<sub>25–75%</sub> = forced expiratory flow at 25–75% of the FVC; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume at 1 second; FVC = forced vital capacity; IQR = interquartile range; NO<sub>2</sub> = nitrogen dioxide; NO<sub>x</sub> = nitrogen oxides.

Each row is a separate model. “Early NO<sub>x</sub>” corresponds to NO<sub>x</sub> exposure during the first year of life. All models are adjusted for sex, age, height, weight, ethnicity, birthweight, presence of older siblings, family socioeconomic status, maternal history of asthma, breastfeeding at 3 months of age, daycare attendance at 6 months of age, maternal smoking during pregnancy, exposure to environmental tobacco smoke at home at birth, asthma ever, respiratory medication during the last year, season of birth, season of the 8- to 9-year medical check-up, the number of lower respiratory tract infections during the first year of life, prenatal NO<sub>x</sub> exposure during the entire pregnancy and the average of the daily global Paris air quality.

β values are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

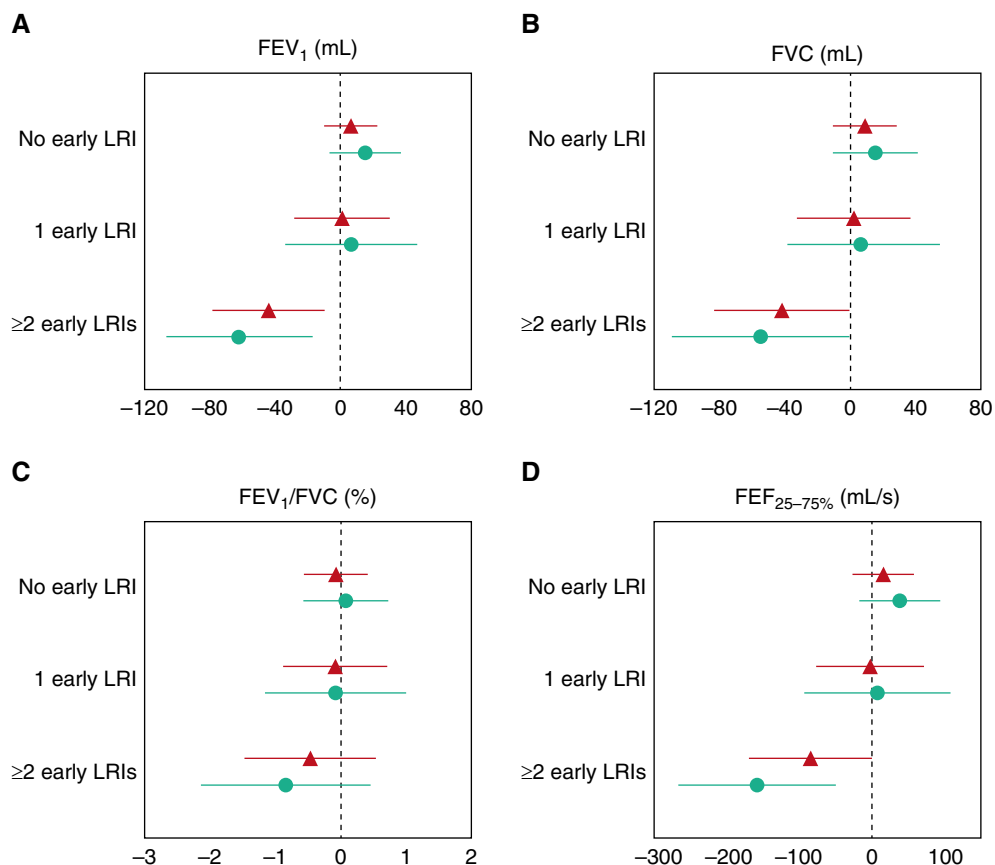
\*IQR = 16.2 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

†IQR = 14.0 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

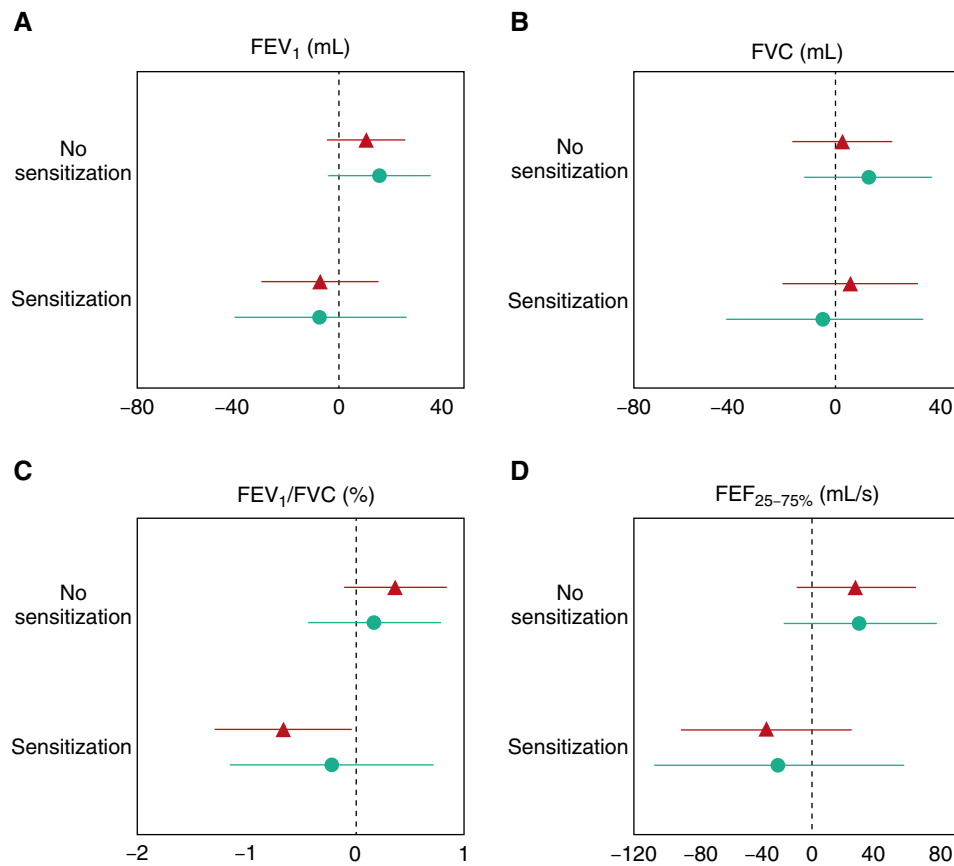
We showed that sensitized children might be more vulnerable to early postnatal TRAP exposure, resulting in lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, a marker of airflow obstruction.

In the BAMSE (Barn[Child], Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology) cohort study, Schultz and colleagues (9) also described an association between traffic

exposure during the first year of life and FEV<sub>1</sub> among children sensitized against any common inhalant or food allergen at 8 years of age. In previous studies, traffic air



**Figure 1.** Associations of postnatal traffic-related air pollution exposure with lung function parameters ([A] forced expiratory volume in 1 s [FEV<sub>1</sub>], [B] forced vital capacity [FVC], [C] FEV<sub>1</sub>/FVC, [D] forced expiratory flow at 25–75% of the FVC [FEF<sub>25–75%</sub>]) by early lower respiratory tract infections in the PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) cohort children. Triangles and circles represent adjusted β; horizontal lines represent 95% confidence interval; red triangles correspond to early nitrogen oxide (NO<sub>x</sub>) exposure; green circles correspond to lifetime NO<sub>x</sub> exposure. Early and lifetime NO<sub>x</sub> exposures were analyzed in separate models. β values are calculated for an interquartile range increase (16.0 μg/m<sup>3</sup> nitrogen dioxide [NO<sub>2</sub>] equivalent for early NO<sub>x</sub> exposure and 14.2 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent for lifetime NO<sub>x</sub> exposure) in average NO<sub>x</sub> levels. All models were adjusted for the same variables as in Table 5. LRIs = lower respiratory tract infections.



**Figure 2.** Associations of postnatal traffic-related air pollution exposure with lung function parameters ([A] forced expiratory volume in 1 s [FEV<sub>1</sub>], [B] forced vital capacity [FVC], [C] FEV<sub>1</sub>/FVC, [D] forced expiratory flow at 25–75% of the FVC [FEF<sub>25-75%</sub>]) by sensitization at 8–9 years in the PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) cohort children. triangles and circles represent adjusted  $\beta$ ; horizontal lines represent 95% confidence interval; red triangles correspond to early early nitrogen oxide (NO<sub>x</sub>) exposure; green circles correspond to lifetime NO<sub>x</sub> exposure. Early and lifetime NO<sub>x</sub> exposures were analyzed in separate models.  $\beta$  values are calculated for an interquartile range increase (16.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nitrogen dioxide [NO<sub>2</sub>] equivalent for early NO<sub>x</sub> exposure and 14.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  NO<sub>2</sub> equivalent for lifetime NO<sub>x</sub> exposure) in average NO<sub>x</sub> levels. All models were adjusted for the same variables as in Table 5.

pollutants, such as NO<sub>2</sub> or diesel particles, and aeroallergens have been independently or interactively linked to health respiratory disorders in children with allergic sensitization. The mechanisms, however, remain unclear. It has been suggested that TRAP, in particular diesel exhaust particles, and sensitization might be independently involved in the induction of T helper type 2 immune response allergen-specific IgE production (32, 33). TRAP exposure in sensitized children might thus exert a synergistic effect on both the allergic inflammation response to specific allergens and the irritative effect on the airways.

Our study has several strengths. It is one of the few to consider prenatal, early, and lifetime exposure time windows to investigate the effects of TRAP on lung function during critical life periods, especially periods of lung immaturity. Indeed, alveolar multiplication

goes on after birth up to 2 or 3 years of age, and then lung growth continues throughout childhood (26).

Postnatal TRAP exposure was considered as a whole without focusing on one specific pollutant. It was expressed with regard to NO<sub>x</sub>, which are the best traffic indicators in the Paris area where 56% of total background NO<sub>x</sub> levels are attributed to traffic (against 35% for PM<sub>2.5</sub>) (34). NO<sub>x</sub> levels were carefully assessed using an air dispersion model, leading to the ExTra index, previously validated by our team in the Paris area, where a wide range of NO<sub>x</sub> levels is observed (19). Great care was taken to collect the data necessary for implementing the ExTra index. These data were prospectively gathered for all home, school, and daycare locations, whereas most previous studies have only considered the home location. Furthermore, NO<sub>x</sub> levels were

assessed in front of the floor where children lived, and not at street level, as in the LUR models. The ExTra index also takes into account yearly variations in air pollutant concentrations, which could be important. For example, background NO<sub>x</sub> levels in Paris dropped substantially during our follow-up period, from 84  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  NO<sub>2</sub> equivalent in 2003 to 59  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in 2015 (35). Using the ExTra index is thus likely to reduce TRAP exposure misclassification.

All our results are adjusted for current air quality, which is known to result in short-term impairment of lung function (22). Thus, we used the ATMO index to control for any air quality degradation, whatever the pollutant responsible.

Our study also has limitations. It was not possible to model prenatal TRAP exposure, due to unavailable data, especially

regarding the mothers' workplaces during pregnancy, so the best surrogate (the nearest background NO<sub>x</sub> concentration to mother's home address) was chosen. Another limitation was the participation rate. Only 1,080 children attended the half-day medical examination, which included blood sampling. Many families could not make themselves available, because the medical examination took place on Wednesday, which became a school day in France during the study period. As previously reported in other cohorts, high SES and related features (longer breastfeeding and lower prevalence of smoking) are more represented in participants. Nevertheless, these families of high SES are not less exposed to TRAP than the others, contrary to what is usually observed in the United States, because they mostly live in the inner city of Paris, where air pollution levels are generally higher. Participants did not, however, differ from

nonparticipants with regard to the other characteristics, especially maternal history of allergy. Consequently, our findings are not expected to be substantially biased.

### Conclusions

This study sheds new light, suggesting that postnatal TRAP exposure might reduce lung function in vulnerable school-aged children with early, repeated LRIs or allergic sensitization. Small, but significant, reductions in lung function parameters were reported in this study and may have only minor physiological effects from an individual perspective. However, these changes may generate a small shift in the population distribution of lung function, contributing to a substantial increase in the number of children presenting clinically low lung function (4, 36). The follow-up of the PARIS cohort through adolescence and early adulthood would allow appreciation of the clinical applications

of these findings by establishing whether there would be later compensation or deterioration of lung function. ■

**Author disclosures** are available with the text of this article at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

**Acknowledgment:** The authors are grateful to all parents and children of the PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study) birth cohort who participated in this study, and to the administrative staff, Dominique Viguier, Marianne Bijou, and Bruno Metivier, for their involvement in the PARIS cohort follow-up. They thank the physicians (Dr. Michèle Boulé, Dr. Bernard Boutin, Dr. Mathieu Pellan, Dr. Rym Belmir, Dr. Michaela Semeraro, Dr. Isabelle Haegy, Dr. Wajed Aljundi, Dr. Candice Meyzer, Dr. Eric Daireaux, Dr. Anne-Marie Le Marec, and Dr. Sofia Kalaboka), the nurses (Eve Thioux, Patricia Laskowsky, Dorothee Nguyen Van Suong, and Charlotte Pellerin), the lung function test technicians, and the administrative staff members for their fruitful collaboration in medical check-up. They also thank Maryvonne Preyzer for her work on exposure assessment.

### References

- Department of Economic and Social Affairs, United Nations. World urbanization prospects: the 2014 revision. 2014 [updated 2015 Jul 1; accessed 2017 Jan 26]. Available from: <https://esa.un.org/unpd/wup/publications/files/wup2014-report.pdf>.
- Mayer H. Air pollution in cities. *Atmos Environ* 1999;33:4029–4037.
- Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, Künzli N. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology* 2008;19:690–701.
- Schultz ES, Litonjua AA, Melén E. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on lung function in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:41.
- Gehring U, Gruzieva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrys J, et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect* 2013;121:1357–1364.
- Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MD, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015;70:64–73.
- Urman R, McConnell R, Islam T, Avol EL, Lurmann FW, Vora H, et al. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants. *Thorax* 2014;69:540–547.
- Oftedal B, Brunekreef B, Nystad W, Madsen C, Walker S-E, Nafstad P. Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. *Epidemiology* 2008;19:129–137.
- Schultz ES, Gruzieva O, Bellander T, Bottai M, Hallberg J, Kull I, et al. Traffic-related air pollution and lung function in children at 8 years of age: a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1286–1291.
- Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Oken E, Gillman MW, Kloog I, et al. Lifetime exposure to ambient pollution and lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:881–888.
- World Health Organization. Effects of air pollution on children's health and development. 2005 [updated 2013 Oct 10; accessed 2017 Sep 8]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/74728/E86575.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74728/E86575.pdf).
- Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:668–674.
- Kouzouna A, Gilchrist FJ, Ball V, Kyriacou T, Henderson J, Pandyan AD, et al. A systematic review of early life factors which adversely affect subsequent lung function. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:67–75.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541–545.
- Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol* 2007;22:203–210.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, 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.
- Sacre C, Chiron M, Flori J-P. Development of an exposure index of air pollution caused by motor vehicles for use in epidemiological studies. *Sci Total Environ* 1995;169:63–69.
- Hertel O, Berkowicz R. Modelling pollution from traffic in a street canyon: evaluation of data and model development. Roskilde: National Environmental Research Institute; 1989.
- Reungoat P, Chiron M, Gauvin S, Le Moulec Y, Momas I. Assessment of exposure to traffic pollution using the ExTra index: study of validation. *Environ Res* 2003;93:67–78.
- France ATMO. Indice de qualité d'air [in French]. 2015 [accessed 2017 Sep 8]. Available from: <http://www.atmo-france.org/fr/index.php/?/2008043044/indice-de-qualite-d-air/id-menu-275.html>.
- Textor J, Hardt J, Knüppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology* 2011;22:745.
- Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Gold DR, Schwartz JD, Koutrakis P, et al. Short-term exposure to air pollution and lung function in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1351–1357.
- Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F, Alcorn S, Balmes J, Tager I. Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: effects of prenatal and lifetime exposures. *Epidemiology* 2008;19:550–557.
- Jedrychowski WA, Perera FP, Mauger U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of nonsmoking mothers: Krakow inner city birth cohort prospective study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:492–501.
- Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A, Klersy C, Tosca MA, La Rosa M, et al. Role of forced expiratory flow at 25–75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:74–78.
- Mullasery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg* 2015;24:152–155.

- 27 Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, Tiozzo C, Sala F, Rogers O, et al. Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2010;90:73–158.
- 28 Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev* 2016;21:38–46.
- 29 Shaheen SO, Sterne JA, Tucker JS, Florey CD. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998;53:549–553.
- 30 Ohri T, Yamaya M, Sekizawa K, Yamada N, Suzuki T, Terajima M, et al. Effects of rhinovirus infection on hydrogen peroxide-induced alterations of barrier function in the cultured human tracheal epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:241–248.
- 31 Kilani MM, Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick JA, Kaplan MH, Tepper RS, et al. Respiratory syncytial virus causes increased bronchial epithelial permeability. *Chest* 2004;126:186–191.
- 32 Riedl MA. The effect of air pollution on asthma and allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:139–146.
- 33 Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Bernstein IL, Bernstein JA, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1116–1123.
- 34 Airparif. Numbers on emissions [in French]. 2010 [updated 2014; accessed 2017 Sep 8]. Available from: <http://www.airparif.asso.fr/etat-air/air-et-climat-quelques-chiffres>.
- 35 Airparif. State of the air—statistics [in French]. 2010 [updated 2017; accessed 2017 Sep 8]. Available from: <https://www.airparif.asso.fr/telechargement/telechargement-statistique>.
- 36 Barrett JR. Small changes, big impact: exposure to air pollution and reduced lung function in children. *Environ Health Perspect* 2013;121:A341.

# **DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION**



À ce jour, la littérature portant sur l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile et les pathologies respiratoires/allergiques se distingue par une grande hétérogénéité, aussi bien dans les méthodes utilisées (modalités utilisées pour caractériser l'exposition à la PAA, fenêtres d'exposition considérées) que dans les résultats rapportés, à tel point qu'il est difficile d'en dégager de réelles certitudes.

Ce travail a consisté, dans un premier temps, à l'identification de profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques par une classification non-supervisée, afin d'explorer l'histoire naturelle des pathologies respiratoires/allergiques au cours de l'enfance, encore mal cernée. Dans un second temps, l'association de l'exposition pré- et postnatale à la PAA avec la prévalence/incidence des différentes manifestations respiratoires/allergiques durant l'enfance a été étudiée, afin d'éclaircir les conclusions discordantes actuellement retrouvées dans les travaux épidémiologiques sur le sujet.

## **Points forts et points faibles de la méthodologie**

La méthodologie utilisée afin de répondre aux objectifs de la thèse comporte des points forts, mais aussi quelques limites. Dans cette partie, seront discutées les forces et les faiblesses des différents aspects méthodologiques de ce travail, concernant la population de la cohorte PARIS et la planification de son suivi, l'identification des profils respiratoires/allergiques, et enfin l'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile.

### **Planification du suivi de la cohorte PARIS et suivi des enfants**

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre du suivi prospectif de la cohorte francilienne PARIS, qui est une cohorte de naissances en population générale. Cette approche épidémiologique est particulièrement adaptée aux objectifs de cette thèse, qui sont d'étudier le développement des manifestations respiratoires/allergiques au cours de l'enfance et d'explorer les relations entre l'exposition des enfants à la pollution atmosphérique d'origine automobile et ces manifestations respiratoires/allergiques. En effet, les maladies respiratoires/allergiques peuvent apparaître tôt dans la petite enfance et persister jusqu'à l'adolescence, ou disparaître, ou se manifester plus tardivement ; un suivi longitudinal et prospectif dès le plus jeune âge convient donc parfaitement pour étudier l'histoire naturelle de ces maladies chez des enfants (260).

En dehors des bilans clinico-biologiques de 18 mois et de 8-9 ans, effectués de façon standardisée par des pédiatres spécialement formés aux études épidémiologiques, le recueil des informations relatives à la santé respiratoire/allergique des participants repose sur des auto-questionnaires régulièrement remplis par les parents, depuis la naissance jusqu'à 8-9 ans. Ces données déclaratives, sans validation de la part d'un pédiatre, peuvent soulever des interrogations quant à leur fiabilité. Néanmoins, les parents sont les plus à même de rapporter la présence de manifestations respiratoires/allergiques chez leur enfant, compte tenu du temps passé quotidiennement avec lui, en particulier durant la petite enfance. Bien sûr, il existe toujours une possibilité pour que les parents ne soient pas au courant de certains symptômes respiratoires/allergiques : en comparant des questionnaires remplis par des parents et des entretiens directement menés avec leurs enfants à 10-12 ans, Kim *et al.* ont ainsi montré que la présence de sifflements induits par une activité physique, difficilement observable par les parents car se produisant généralement en journée à l'école, était sous-estimée par ces derniers, contrairement à la présence des symptômes nocturnes (261). Toutefois, dans



notre étude, le questionnaire à 8-9 ans a été rempli par un pédiatre lors d'un entretien avec l'enfant et au moins l'un de ses parents durant le bilan clinico-biologique, afin d'éviter toute imprécision concernant l'état de santé de l'enfant à une période où celui-ci passe ses journées à l'école primaire.

Les auto-questionnaires sont envoyés à intervalles rapprochés (tous les trois mois la première année, tous les six mois la seconde, puis annuellement), ce qui permet de suivre précisément l'évolution de la santé respiratoire/allergique des participants, ainsi que l'évolution de leur cadre et de leur mode de vie, et de limiter les biais de mémorisation et donc les erreurs de classement. De plus, les questions posées sont, pour la grande majorité, issues des questionnaires internationaux standardisés et validés de l'étude multicentrique ISAAC (216), ce qui rend possible la conduite de comparaisons voire d'analyses combinées avec d'autres études à travers le monde. Ces questionnaires sont d'ailleurs utilisés par les 14 cohortes de naissances du réseau européen MeDALL.

Ces données relatives à la symptomatologie respiratoire/allergique au cours de l'enfance ont été complétées par des mesures objectives de sensibilisation allergénique et de la fonction respiratoire. Lors du bilan clinico-biologique de 8-9 ans, la réalisation de dosages d'IgE spécifiques et de tests cutanés allergologiques, portant sur un large panel d'allergènes aériens et alimentaires, a permis d'explorer finement la sensibilisation allergénique des enfants. En outre, un des atouts de la cohorte PARIS est la disponibilité, dès l'âge de 18 mois, de dosages d'IgE totales et spécifiques, ce qui est rare dans la littérature, seule la cohorte allemande GINI/LISA disposant de telles données (262). Concernant la fonction respiratoire, des EFR ont été réalisées au bilan de 8-9 ans, afin notamment de caractériser l'obstruction bronchique chez les participants asthmatiques. Les EFR se sont déroulées dans les services spécialisés de l'Hôpital Armand-Trousseau ou de l'Hôpital Necker-Enfants Malades sous la supervision de techniciens entraînés et sous le contrôle de pneumo-pédiatres, de manière standardisée selon les recommandations conjointes de l'ATS et de l'ERS (220), ce qui offre de nombreuses garanties quant à la qualité des données obtenues. En comparaison, les mesures de la fonction respiratoire ont été effectuées à l'école et sur des spiromètres portables dans certaines cohortes de naissances (189,205,210).

## **Identification des profils respiratoires/allergiques**

Les maladies allergiques sont des pathologies dont l'expression clinique peut varier d'un enfant à l'autre. L'identification de phénotypes permet de caractériser cette hétérogénéité et ainsi mieux comprendre l'histoire naturelle de ces maladies. L'une des originalités de ce travail est la recherche de profils basés sur des trajectoires de plusieurs symptômes respiratoires/allergiques au cours de l'enfance, par des méthodes statistiques non-supervisées de classification. Ces méthodes présentent l'avantage de classer les enfants dans des groupes relativement homogènes à partir d'un ensemble de variables, sans émettre d'hypothèse *a priori*, contrairement aux classifications traditionnelles basées sur des critères subjectifs. L'utilisation d'une approche longitudinale, à travers la construction de trajectoires, semble particulièrement adaptée à l'étude des manifestations respiratoires/allergiques, ces dernières pouvant apparaître plus ou moins précocement chez l'enfant, avant de persister ou de disparaître. De plus, ce travail est l'un des rares à identifier des profils basés sur la coévolution durant l'enfance de plusieurs symptômes d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique, bien qu'il soit connu que ces pathologies allergiques ont tendance à coexister chez un même individu (43). Les groupes identifiés dans ce travail permettent de mieux refléter le développement des comorbidités allergiques, qui reste à ce jour peu étudié (260).

Les profils respiratoires/allergiques dans la cohorte PARIS ont été identifiés par l'approche KmL3D, une méthode statistique non-supervisée adaptée de la méthode des k-moyennes (110). Cette méthode non-

paramétrique a été utilisée dans ce travail car elle permettait d'établir la classification en considérant simultanément les trajectoires conjointes de plusieurs variables répétées au cours du temps, ici les symptômes évocateurs d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8-9 ans. L'un des avantages du module Kml3D pour le logiciel R est qu'il gère automatiquement les données manquantes par interpolation linéaire. Il faut noter que dans plus de 95% des cas, la donnée à imputer se situait entre deux valeurs « 0 », et prenait donc aussi 0 pour valeur. L'analyse a été effectuée sur les enfants ayant les données de symptomatologie disponibles pour plus de la moitié des sept dates de points, c'est-à-dire au moins quatre, afin de limiter la perte de puissance dans l'échantillon, sans trop impacter la qualité de la classification avec des trajectoires qui reposeraient majoritairement sur des données imputées. Dans 45 % des cas, il n'y avait aucune donnée manquante, et dans 35 % des cas, les informations à une seule date de point étaient manquantes. Une analyse de sensibilité effectuée chez les enfants ayant des données complètes à toutes les dates de point a permis de s'assurer de la stabilité du modèle, et de confirmer que l'imputation utilisée n'influait pas la classification en modifiant la structure de notre jeu de données.

Contrairement à ce que leur nom indique, les méthodes statistiques non-supervisées de classification intègrent une part de subjectivité, concernant notamment le choix des variables sur lesquelles se base la classification. La sévérité des sifflements, définie par leur fréquence, leur impact sur le sommeil et sur les activités quotidiennes de l'enfant, a été prise en compte dans l'analyse, car ce critère a notamment été utilisé par des consortiums d'experts cliniciens pour décrire des phénotypes d'asthme (18). De même, l'origine allergique des symptômes de rhinite (symptômes déclenchés par les pollens, les poussières, les moisissures ou les poils d'animaux, d'après les parents) et la présence concomitante de conjonctivite ont été considérées pour la construction des profils, afin d'isoler les rhinites allergiques des non-allergiques. Le choix du nombre final de clusters est également sujet à l'interprétation du chercheur. Il existe plusieurs indices statistiques qui permettent d'aiguiller la sélection du nombre optimal de groupes, comme le critère BIC (229) ; néanmoins, le choix du modèle final passe également par une analyse critique des clusters obtenus, au regard de leur pertinence d'un point de vue clinique et biologique.

Les méthodes statistiques non-supervisées de classification sont exploratoires : il est difficile de savoir si les clusters identifiés représentent de réels phénotypes cliniques, ou s'ils ne sont que des constructions utiles pour l'analyse des données mais complètement artificielles. Une stratégie pour vérifier leur pertinence consiste à tester leur association avec des paramètres non-utilisés dans la construction des groupes, dans l'idéal des paramètres objectifs comme des mesures physiologiques (263). Dans ce travail, des associations claires ont été rapportées entre les profils identifiés et la sensibilisation allergénique, la fonction respiratoire, la FeNO, les diagnostics portés par un médecin ou encore les traitements médicamenteux des enfants. Une autre façon de valider une classification est d'étudier la reproductibilité des résultats dans une autre population, avec une méthodologie analogue. C'est ce qui a par exemple été réalisé dans la cohorte de naissances britannique ALSPAC, où des profils de trajectoires de sifflements durant l'enfance, construits par une analyse longitudinale en classes latentes, ont dans un second temps été répliqués dans la cohorte néerlandaise de naissances PIAMA (127). Cette validation externe pour nos profils, non effectuée à ce jour, pourra être envisagée au sein des cohortes du réseau européen MeDALL grâce à l'effort d'harmonisation des questionnaires (264). De plus, dans le futur de la cohorte PARIS, d'autres éléments de validation pourront venir s'ajouter. Il sera nécessaire d'étudier le pouvoir prédictif de ces profils sur la morbidité respiratoire/allergique des participants à l'adolescence.

## **Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile**

L'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile est un défi important pour les travaux de recherches en épidémiologie, compte tenu de la forte variabilité spatiale et temporelle des polluants liés au trafic routier qui peut exister (170). Les méthodes utilisées par ces études incluent la distance du lieu de vie à un axe routier, les mesures des polluants par des stations à proximité du lieu de vie, et la modélisation, par des modèles LUR ou de dispersion, des concentrations de polluants au lieu de vie. Chacune de ces méthodes possède des avantages et inconvénients, et toutes se caractérisent par leur degré de spécificité au trafic et leur niveau de résolution temporelle et spatiale, comme le montre le Tableau XXIV. L'utilisation de la modélisation pour estimer les niveaux d'exposition à la pollution automobile est justifié par le fait qu'elle offre un compromis intéressant entre une spécificité au trafic routier satisfaisante (les concentrations prédites peuvent légitimement être imputées au trafic routier) et une bonne résolution spatiale (les concentrations sont précisément prédites au niveau du lieu de vie pour chaque participant). Ce dernier point rend la modélisation particulièrement adaptée à certaines zones d'études comme l'Île-de-France qui se caractérisent par de fortes variations spatiales des niveaux de polluants liés au trafic routier, et où un niveau d'exposition par exemple évalué à l'échelle du quartier par une station fixe de surveillance de la qualité de l'air serait trop grossier.

Il n'y a pas de choix évident qui s'impose entre les modèles LUR et les modèles de dispersion pour évaluer l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile. Dans la littérature, la plupart des études utilise un modèle LUR (146,147,149,151,152,158,159,174,196–203,208,211), en partie car leur mise en place et leur utilisation est relativement simple et peu onéreuse. Le recours à des modèles de dispersion des polluants est moins fréquent (145,150,153,157,163,187,188,188,190,207). Cela s'explique probablement par le fait que leur implémentation est plus complexe ; en effet, ils nécessitent de nombreuses informations détaillées sur la topographie des sites, notamment la configuration précise des rues canyons. Néanmoins, les modèles de dispersion possèdent l'avantage de pouvoir estimer des expositions cumulées au fil du temps et donc de bénéficier d'une excellente résolution temporelle, tandis que les modèles LUR doivent par exemple passer par un jeu d'extrapolations à partir de l'évolution des niveaux de pollution atmosphérique mesurés par des réseaux de surveillance pour y parvenir. Finalement, le choix du modèle dépend surtout des ressources et des données disponibles dans la zone de l'étude (170).

Dans la cohorte PARIS, l'exposition postnatale des enfants à la pollution atmosphérique d'origine automobile a été évaluée grâce à l'indice ExTra. Cet indice fait la somme les niveaux de fond de NO<sub>x</sub>, calculés d'après les mesures continues du réseau de surveillance de la qualité de l'air Airparif, avec une composante locale estimée par un modèle de dispersion des polluants à l'aide de données relatives à la topographie des sites, à l'intensité du trafic et à la météorologie. Un soin particulier a été apporté à la collecte de ces données et a nécessité la présence, depuis 2011, d'un technicien dédié à cette tâche à plein temps. L'indice ExTra tient compte des variations d'une année à l'autre des concentrations de fond de NO<sub>x</sub>, ce qui est primordial pour la qualité de nos données d'exposition : en effet, ces concentrations ont significativement diminué à Paris durant la période du suivi, de 84 µg/m<sup>3</sup> équivalents NO<sub>2</sub> en 2003 à 59 µg/m<sup>3</sup> en 2015 (265).

**Tableaux XXIV.** Principales forces et faiblesses des différentes modalités d'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile (d'après Khreis et al., 2017 (170)).

Modalité d'évaluation	Résolution spatiale	Résolution temporelle	Spécificité au trafic routier	Principales forces	Principales faiblesses
Distance à un axe routier	Plutôt faible	Faible	Plutôt bonne	Intuitif, simple et peu cher, plus pertinente quand couplée à des comptages de l'intensité du trafic routier	Fait l'hypothèse que les polluants se dispersent uniformément de route à l'autre de la route, part du principe qu'un certain type de comptages ne sont pas disponibles
Mesures des polluants traceurs par des stations fixes	Faible	Bonne	Faible	Mesures en continu sur de longues périodes, mesures réelles de polluants plutôt que des prédictions/calculs, démarche peu coûteuse et raisonnablement applicable à de larges effectifs	Stations fixes pas forcément présentes partout, marge d'erreur due à la distance entre la station fixe et le lieu de vie
Mesures des polluants traceurs par des stations "portables"	Bonne	Plutôt faible	Plutôt faible	Mesures individualisées, mesures réelles de polluants plutôt que des prédictions/calculs, appareils relativement peu coûteux pour certains polluants (NO <sub>2</sub> )	Raisonnement applicable à de petits effectifs pendant de courtes périodes, demande un effort logistique, appareils coûteux pour certains polluants (particules ultra-fines)
Modèles LUR	Plutôt bonne	Faible	Plutôt bonne	Concentrations prédites à partir de données propres au lieu de vie de chaque participant, plutôt bonne corrélation entre les valeurs prédites et les valeurs mesurées (surtout pour type "rue canyon"), démarche peu coûteuse, pratique d'utilisation	Ne prennent pas compte la configuration de la rue devant le lieu de vie (d'autant plus problématique pour des configurations de NO <sub>2</sub> /NO <sub>x</sub> ), démarche peut être coûteuse, pratique d'utilisation prédictives du modèle
Modèles de dispersion	Bonne	Bonne	Bonne	Directement basés sur des paramètres relatifs à la pollution automobile (configuration des rues, intensité du trafic routier, coefficients d'émissions des véhicules, dispersion physico-chimique des polluants dans l'atmosphère), possibilité d'évaluer des expositions cumulées au fil du temps	Nécessitent beaucoup de données parfois difficiles à obtenir, dépendent de la qualité des paramètres utilisés, notamment des coefficients d'émissions fixés dans les modèles

Un des atouts de notre évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile réside dans la prise en compte du budget espace-temps, l'indice ExTra étant calculé devant les différents lieux de vie de l'enfant (domicile, lieu de garde et école), en intégrant le temps passé sur ces différents sites. La majorité des cohortes étudiant les effets de la pollution liée au trafic routier ne considèrent que l'exposition au domicile ; si cela n'est pas trop gênant pour évaluer une exposition précoce, à une période où le nourrisson passe la quasi-totalité du temps au domicile, le fait de ne pas prendre en compte les lieux de garde et de scolarité devient bien plus problématique pour l'évaluation d'une exposition plus tard dans l'enfance, compte tenu notamment de la part non-négligeable de temps passé à l'école. De plus, McConnell *et al.* (163) ont montré que les expositions à la PAA au domicile et à l'école, considérées séparément, contribuaient toutes les deux au développement de l'asthme dans l'enfance.

Les NO<sub>x</sub> ont été choisis pour estimer l'exposition des enfants de la cohorte PARIS à la pollution atmosphérique d'origine automobile car ce sont les meilleurs traceurs du trafic routier en Île-de-France. En effet, le trafic routier contribue à 56 % du total des émissions de NO<sub>x</sub> dans la région parisienne, alors qu'il n'est à l'origine que de 27 % des émissions de PM<sub>2,5</sub> (143). L'objectif était ici de considérer le polluant capable de classer au mieux les enfants les uns par rapport aux autres au regard de leur niveau global d'exposition à la pollution automobile, et non de directement imputer à ce polluant les effets sur la santé respiratoire/allergique des enfants.

La modélisation des concentrations de NO<sub>x</sub> par l'indice ExTra a été au préalable validée par notre équipe (225). Des campagnes de mesures de six semaines sur 41 sites franciliens (27 dans Paris intra-muros, 14 en petite couronne), sélectionnés suivant l'intensité du trafic afin de représenter un éventail de niveaux contrastés de NO<sub>x</sub>, ont permis de montrer une forte corrélation et une bonne concordance entre les valeurs calculées et celles issues des mesures (coefficient de corrélation de Pearson  $r = 0,89$  et coefficient de corrélation intraclassés  $R = 0,89$ ).

La prise en considération de plusieurs fenêtres d'exposition est un des points forts de ce travail. L'exposition postnatale a été estimée à l'aide de l'indice ExTra. Comme dans la plupart des études, l'exposition à la naissance, durant la première année de vie, a été évaluée, car cette fenêtre correspond à une période de plus grande vulnérabilité des enfants vis-à-vis de la pollution atmosphérique, en particulier due à l'immaturité de leur appareil pulmonaire, la formation des alvéoles se poursuivant après la naissance jusqu'à 2-3 ans (17). Le calcul de l'exposition cumulée durant la totalité du suivi a non seulement permis de caractériser l'exposition totale des participants entre 0 et 8-9 ans, mais il a aussi permis d'obtenir les niveaux d'exposition jusqu'à l'apparition des pathologies respiratoires/allergiques, afin de finement étudier l'effet de la pollution atmosphérique d'origine automobile sur l'incidence de ces maladies par des modèles de Cox.

En revanche, l'exposition prénatale n'a pu être modélisée par l'indice ExTra en raison de l'indisponibilité de données nécessaires à son calcul, en particulier concernant le lieu de travail de la mère (et éventuellement le domicile si elle avait déménagé pendant la grossesse). Néanmoins, les niveaux journaliers de NO<sub>x</sub> mesurés par la station Airparif la plus proche du domicile de la mère durant la grossesse ont été utilisés pour estimer l'exposition des enfants durant la grossesse entière et durant chaque trimestre. Bien que plus grossier qu'un modèle de dispersion, cette alternative nous a semblé être le meilleur *proxy* pour étudier l'influence de la pollution liée au trafic routier durant la période prénatale, d'autant plus qu'une association a été retrouvée entre l'exposition prénatale à la PAA et un DEM<sub>25-75</sub> abaissé, ce qui plaide pour un biais de classement pas trop élevé. L'indice ATMO, développé par la fédération ATMO France (226), a quant à lui été utilisé dans le but de renseigner d'éventuelles dégradations de la qualité de l'air dans les jours précédant le bilan clinico-biologique de 8-9 ans. Cette exposition « à court terme », quel que soit le polluant en cause, peut en effet avoir un impact sur les mesures de la fonction respiratoire effectuée lors de ce bilan (266).

Enfin, dans l'analyse statistique mise en place pour étudier l'association entre l'exposition à la PAA et les pathologies respiratoires/allergiques, les données collectées dans les questionnaires « environnement » tout au long du suivi des enfants nous ont également permis de prendre en compte l'effet de la pollution intérieure : l'exposition à la fumée de tabac environnementale (pré- et postnatale), la présence de traces d'humidité/de moisissures dans le logement, mais aussi les modalités de chauffage/cuisine (gaz ou électricité), les travaux de rénovations et les activités de bricolage dans le logement, la présence de meubles en panneaux de particules et de revêtements susceptibles de relarguer des aldéhydes dans l'air (parquet vitrifié, peinture), ou encore la présence d'animaux au domicile. L'effet cumulé de la PAA et de la fumée de tabac environnementale a également été pris en compte en étudiant l'interaction statistique entre ces deux expositions.

## Conclusion et perspectives

### Apports principaux de cette thèse

#### Apport d'un point de vue clinique

L'apport de ce travail au sein de la cohorte de naissances PARIS est d'abord clinique. Il contribue à **une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des maladies respiratoires/allergiques durant l'enfance**. Ces pathologies, dont l'expression est hétérogène (apparition précoce ou tardive, symptômes transitoires ou persistants, sévérité variable), sont suspectées d'interagir entre elles et de partager des mécanismes communs. Mais les travaux épidémiologiques s'intéressant à la multimorbidité allergique, en identifiant des profils basés sur la coexistence d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique chez l'enfant, sont encore rares et les connaissances en la matière demeurent lacunaires.

- En considérant simultanément les trajectoires de symptômes évocateurs d'asthme, de dermatite atopique et de rhinite allergique au cours des 8-9 premières années de vie par une classification non-supervisée, notre approche novatrice met en évidence **des profils clairement distincts au regard de la morbidité diagnostiquée associée, de la sensibilisation allergénique et de la fonction respiratoire**.

Si la moitié des enfants de notre étude restent asymptomatiques au cours des 8-9 premières années de vie, l'autre moitié présente des trajectoires respiratoires/allergiques très variées :

- **deux profils ne sont pas associés à la sensibilisation allergénique** : celui des siffleurs précoces et transitoires, et celui se distinguant par de la toux et des symptômes de rhinite non-allergique jusqu'à 8-9 ans ;
- **les quatre autres sont associés à la sensibilisation allergénique** :
  - **deux de ces profils se caractérisent par une apparition précoce des symptômes des voies respiratoires basses ou des symptômes cutanés, persistants durant l'enfance et ne semblent pas concernés par la multimorbidité allergique** : l'un est dominé par des sifflements persistants, une sensibilisation aux pneumallergènes « perannuels », une fonction respiratoire abaissée et un diagnostic d'asthme, l'autre par un diagnostic et des symptômes persistants de dermatite atopique, une faible prévalence de symptômes respiratoires, et se démarque de tous les autres groupes allergiques par une proportion aussi importante de sensibilisation aux allergènes alimentaires que de sensibilisation aux pneumallergènes ;
  - **les deux autres profils présentent des symptômes de rhinite allergique et des comorbidités allergiques** : l'un dont les deux-tiers des enfants ont un diagnostic d'asthme et/ou de dermatite atopique, et l'autre avec des symptômes de rhinite allergique apparaissant tardivement, la plus grande proportion de sensibilisation aux pollens et une fonction respiratoire abaissée.

Au vu de cette classification, plusieurs points se dégagent.

- **L'existence de sifflements précoces ne permet pas, à elle seule, de prédire un asthme futur**. Par ailleurs, les sifflements précoces transitoires peuvent être sévères, contrairement au paradigme selon lequel les siffleurs non-atopiques présentent des symptômes légers à modérés.

- **Les symptômes de rhinite allergique méritent une attention particulière en raison de leur fréquente association avec des comorbidités allergiques**, en particulier l'asthme, ce qui est cohérent avec le concept d'unité des voies aériennes (« *united airways disease* » en anglais).

- La majorité des **symptômes de dermatite atopique ne sont pas associés à des symptômes respiratoires**.

- **Les profils de multimorbidité allergique** mis en évidence **ne s'apparentent pas au concept de marche allergique** traditionnellement évoqué (dermatite atopique suivie d'asthme et de rhinite allergique).

La poursuite du suivi des enfants de la cohorte PARIS permettra d'examiner à l'adolescence le devenir des différents profils identifiés dans l'enfance et d'étudier le pouvoir pronostic de cette classification en termes de (multi)morbidité allergique diagnostiquée.

### **Apport d'un point de vue environnemental**

Ce travail apporte aussi **un éclairage nouveau sur la question de l'impact de la PAA sur les maladies respiratoires/allergiques**. La littérature dans ce domaine fait état de conclusions discordantes, sans clarifier les fenêtres d'exposition pertinentes ni les éventuelles sous-populations plus vulnérables aux effets de la PAA. Nos résultats montrent que l'exposition postnatale à la PAA, finement modélisée tout au long du suivi sur un large éventail de fenêtres d'exposition, est associée aux maladies respiratoires/allergiques durant l'enfance, alors que l'exposition prénatale ne l'est pas.

- **L'apport majeur de ce travail** à la littérature existante, d'où peinent à émerger des résultats cohérents, est **la mise en lumière pour la toute première fois d'une interaction entre l'exposition postnatale précoce et cumulée à la PAA et les infections précoces des voies respiratoires basses vis-à-vis du développement de l'asthme et de ses symptômes**. En effet, l'augmentation de l'exposition postnatale à la PAA n'est associée (i) à l'incidence du diagnostic d'asthme, (ii) au profil des sifflements persistants et (iii) à une fonction respiratoire abaissée à 8-9 ans que chez les enfants ayant eu des bronchites ou des bronchiolites dans la petite enfance. La cohérence de ces associations issues d'analyses statistiques complémentaires, ainsi que leur plausibilité biologique suggèrent que l'effet de la pollution chimique liée au trafic routier se rajouterait aux lésions précoces engendrées par des agents biologiques sur les poumons encore immatures pour favoriser l'apparition d'un asthme chez l'enfant.

- Chez les enfants avec des infections précoces des voies respiratoires basses, **l'exposition postnatale à la PAA tout au long de l'enfance, qu'elle soit précoce, annuelle, ou cumulée**, est associée à l'incidence de l'asthme, à la persistance de ses symptômes et aux performances respiratoires à 8-9 ans, sans qu'il soit cependant possible de quantifier la contribution de chaque fenêtre d'exposition.

- **Le terrain allergique (antécédents familiaux, sensibilisation allergénique) apparaît comme un autre facteur de vulnérabilité aux effets de la PAA postnatale précoce** par rapport à l'incidence de l'asthme et à la persistance de ses symptômes. Ces résultats méritent encore d'être approfondis au regard de l'exposition cumulée à la PAA.

- **L'exposition annuelle à la PAA est associée à la prévalence concomitante des symptômes évocateurs de rhinite allergique**, et ce d'autant plus que les enfants ont subi un événement familial stressant à la même période. En revanche, ni l'exposition précoce, ni l'exposition cumulée à la PAA ne sont reliées au développement de ces symptômes ou du rhume des foins. Autant d'éléments qui plaident en faveur d'une exacerbation des symptômes de rhinite allergique par l'exposition à la PAA combinée à un stress.



● **L'exposition à la PAA n'est associée ni au diagnostic ni aux symptômes de dermatite atopique,** en cohérence avec les quelques travaux publiés.

Au total, ces travaux suggèrent que l'exposition à la PAA est associée à la morbidité respiratoire/allergique, mais en combinaison avec d'autres facteurs, qu'ils soient liés à l'environnement physique et à ses contaminants biologiques (virus, bactéries, ...), à l'environnement psychosocial (stress) ou qu'ils soient génétiques (notion de terrain atopique).

Ces résultats observés malgré la diminution régulière tout au long de l'étude des niveaux de PAA dans Paris et sa banlieue confirment l'intérêt pour les Pouvoirs publics de poursuivre les efforts de réduction des niveaux de PAA dans l'agglomération.

## Perspectives

Les résultats riches de cette thèse offrent de nombreuses perspectives de recherche. Dans un premier temps, il sera intéressant d'observer le devenir des profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques identifiés entre 0 et 8-9 ans. Dans ce sens, une campagne de bilans clinico-biologiques est actuellement en cours de réalisation dans la cohorte PARIS à l'âge de 15 ans afin de renseigner, à l'adolescence, la santé respiratoire et les allergies des participants. Les données issues de ces bilans permettront de jauger la valeur pronostic des profils respiratoires/allergiques identifiés dans ce travail et de lever le voile sur certaines interrogations entourant le futur de ces derniers, notamment des profils de rhinite qui apparaissent associés à des comorbidités respiratoires/allergiques et qui pourraient déboucher sur de l'asthme chez l'adolescent.

Dans la littérature, les classifications non-supervisées incluant simultanément les trajectoires de plusieurs manifestations respiratoires/allergiques sont à ce jour extrêmement rares. La conduite de recherches futures dans d'autres études sera utile pour observer la réplication de nos profils, ce qui apporterait un argument fort quant à la validité de ces derniers. L'application d'une méthodologie identique à celle utilisée dans notre étude pourrait être envisagée au sein d'autres cohortes du réseau européen MeDALL, dont les données relatives à la survenue de symptômes respiratoires/allergiques au cours de l'enfance sont issues de questionnaires harmonisés avec les nôtres.

Concernant l'exposition à la PAA, seuls les niveaux postnatals de NO<sub>x</sub> ont été estimés par un modèle physico-chimique de dispersion des polluants. Il sera intéressant, à l'avenir, d'appliquer cette modélisation à la fenêtre prénatale, afin d'obtenir des niveaux d'exposition *in utero* plus fins. Cela passera par le recueil d'informations relatives au domicile et au lieu de travail des mères durant leur grossesse. Il sera également envisageable d'estimer les niveaux pré- et postnatals de polluants associés au trafic routier avec le modèle LUR mis au point par Santé Publique France (InVS) pour l'Île-de-France dans le cadre du programme européen ESCAPE, afin de les comparer aux niveaux estimés par notre modèle de dispersion. Il conviendrait ensuite d'étudier si les associations rapportées dans ce travail le sont également lorsqu'un modèle LUR est utilisé pour estimer l'exposition à la PAA.

L'un des résultats principaux de cette thèse est la mise en évidence, pour la première fois, d'une interaction entre les infections précoces des voies respiratoires basses et l'exposition postnatale à la PAA sur le développement de l'asthme durant l'enfance. Cette interaction n'ayant pas été considérée dans la littérature, il sera intéressant de voir si ce résultat peut être reproduit dans d'autres études. De plus, il est tout à fait possible que cette interaction existe avec d'autres pollutions chimiques, comme la fumée de tabac environnementale par exemple, ce qui nécessitera des explorations ultérieures dans la cohorte PARIS.

# **BIBLIOGRAPHIE**



1. World Urbanization Prospects The 2014 Revision [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://esa.un.org/unpd/wup/Publications/Files/WUP2014-Report.pdf>
2. Mayer H. Air pollution in cities. *Atmospheric Environment*. 1 oct 1999;33(24):4029-37.
3. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 23 nov 2006;355(21):2226-35.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 26 août 2006;368(9537):733-43.
5. Asthme, allergies et maladies respiratoires [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/afsset.pdf>
6. Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.eaaci.org/documents/EAACI\\_Advocacy\\_Manifesto.pdf](https://www.eaaci.org/documents/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf)
7. Hodge E, Sayers I. Allergy. In: eLS [Internet]. American Cancer Society; 2013 [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0001887.pub3>
8. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. sept 2001;56(9):813-24.
9. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2004;113(5):832-6.
10. Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell; 1963.
11. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 1 févr 2013;3(1):3.
12. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Moreno JML, Sastre VH. Phadiatop™ compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18(3):240-4.
13. Coca AF, Cooke RA. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *The Journal of Immunology*. 1 mai 1923;8(3):163-82.
14. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy*. sept 2015;70(9):1062-78.
15. Pinart M, Albang R, Maier D, Duran-Tauleria E, Mena G, Gimeno-Santos E, et al. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(2):110-21.
16. Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, Tiozzo C, Sala F, Rogers O, et al. Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2010;90:73-158.

17. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg.* août 2015;24(4):152-5.
18. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2007;120(5 Suppl):S94-138.
19. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2011;127(2):355-60.
20. Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and allergy. *Allergol Int.* juin 2008;57(2):121-34.
21. Peters M, Köhler-Bachmann S, Lenz-Habijan T, Bufe A. Influence of an Allergen-Specific Th17 Response on Remodeling of the Airways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* mars 2016;54(3):350-8.
22. 2018 Global Strategy Report for Asthma Management and Prevention [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
23. Parker MJ. Interpreting spirometry: the basics. *Otolaryngol Clin North Am.* févr 2014;47(1):39-53.
24. Marchal F, Loos N, Schweitzer C, Gauthier R. [Several aspects of respiratory function testing in children]. *Rev Mal Respir.* févr 2000;17(1):67-75.
25. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* juin 1999;103(6):1173-9.
26. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal.* 1 nov 2005;26(5):948-68.
27. Gehring U, Gruziova O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrus J, et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect.* déc 2013;121(11-12):1357-64.
28. Schultz ES, Gruziova O, Bellander T, Bottai M, Hallberg J, Kull I, et al. Traffic-related air pollution and lung function in children at 8 years of age: a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2012;186(12):1286-91.
29. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J.* juin 2013;22(2):221-9.
30. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2010;126(5):926-38.
31. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 3 avr 2008;358(14):1483-94.
32. Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy.* 2014;2014:354250.
33. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980;92:44-7.

34. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* sept 1994;131(3):383-96.
35. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel).* 1993;186(1):23-31.
36. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel).* 1997;195(1):10-9.
37. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* févr 2001;10(1):11-8.
38. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* mai 2015;70(5):474-94.
39. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2001;108(1 Suppl):S2-8.
40. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* avr 2008;63 Suppl 86:8-160.
41. Cingi C, Catli T. Phenotyping of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* avr 2012;12(2):115-9.
42. Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* févr 2008;28(1):43-58, vi.
43. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y, Pinart M, Basagaña X, Smit HA, et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy.* août 2015;70(8):973-84.
44. Aguilar D, Pinart M, Koppelman GH, Saeys Y, Nawijn MC, Postma DS, et al. Computational analysis of multimorbidity between asthma, eczema and rhinitis. *PLoS One [Internet].* 9 juin 2017 [cité 9 mai 2019];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466323/>
45. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* avr 2011;3(2):67-73.
46. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* août 2010;105(2):99-106; quiz 107-9, 117.
47. Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* oct 2014;11(10):e1001748.
48. Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ.* 8 juin 2002;324(7350):1376-9.

49. Pearce N, Aït-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. sept 2007;62(9):758-66.
50. ISAAC Story - Graphs & Maps [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://isaac.auckland.ac.nz/story/methods/maps.php#mapMenu>
51. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. avr 2008;121(4):947-954.e15.
52. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. mars 2008;19(2):110-24.
53. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. août 1998;12(2):315-35.
54. Williams H, Robertson C, Stewart A, Aït-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. janv 1999;103(1 Pt 1):125-38.
55. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Aït-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. nov 1997;8(4):161-76.
56. Raheison C. Épidémiologie de l'asthme et de la BPCO en France : état des lieux. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2010;27(2):108-9.
57. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir*. févr 2010;27(2):151-9.
58. La santé des élèves de CM2 en 2015 : un bilan contrasté selon l'origine sociale [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er993.pdf>
59. Rancière F, Nikasinovic L, Bousquet J, Momas I. Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort. *Allergy*. sept 2013;68(9):1158-67.
60. Rancière F, Bougas N, Viola M, Momas I. Early Exposure to Traffic-Related Air Pollution, Respiratory Symptoms at 4 Years of Age, and Potential Effect Modification by Parental Allergy, Stressful Family Events, and Sex: A Prospective Follow-up Study of the PARIS Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. avr 2017;125(4):737-45.
61. Quénel P, Flamand C, Delmas M-C. Prévalence de l'asthme en Martinique : Résultats de l'enquête ESCAL. *Bull Alerte Surveillance Antilles Guyane*. 1 janv 2008;8:7-10.
62. État des connaissances sur l'impact sanitaire des pollens et moisissures allergisants de l'air ambiant sur la population générale des départements et régions d'outre-mer [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2016SA0100Ra.pdf>

63. Agache I, Miller R, Gern JE, Hellings PW, Jutel M, Muraro A, et al. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*. mars 2019;74(3):449-63.
64. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. nov 2008;63(11):1418-27.
65. Becklake M, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. déc 1999;54(12):1119-38.
66. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Gender and Atopy Influences on the Natural History of Rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. févr 2012;12(1):7-12.
67. Uekert SJ, Akan G, Evans MD, Li Z, Roberg K, Tisler C, et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2006;118(6):1375-81.
68. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1998;158(1):176-81.
69. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for Asthma in Offspring of Asthmatic Mothers versus Fathers: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 12 avr 2010;5(4):e10134.
70. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. avr 2012;129(4):735-44.
71. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2012;186(10):1037-43.
72. Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health*. janv 2004;94(1):136-40.
73. Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J*. août 1997;10(8):1774-9.
74. Jedrychowski W, Flak E. Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections. *Environ Health Perspect*. mars 1997;105(3):302-6.
75. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2002;166(6):827-32.
76. Metzler S, Frei R, Schmauß-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. juin 2019;30(4):423-33.
77. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. avr 2008;38(4):634-42.



78. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. nov 2005;35(11):1466-72.
79. Mu M, Ye S, Bai M-J, Liu G-L, Tong Y, Wang S-F, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ*. juin 2014;23(6):511-9.
80. Nilsson L, Bjorksten B, Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Kjellman N. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Arch Dis Child*. avr 1997;76(4):341-4.
81. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. nov 1989;19(6):643-8.
82. Knudsen TB, Thomsen SF, Ulrik CS, Fenger M, Nepper-Christensen S, Backer V. Season of birth and risk of atopic disease among children and adolescents. *J Asthma*. mai 2007;44(4):257-60.
83. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. déc 2015;104(467):38-53.
84. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. août 2013;32(8):820-6.
85. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2016;4(6):1111-22.
86. Wright RJ. Stress and atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2005;116(6):1301-6.
87. Wright RJ. Stress and childhood asthma risk: overlapping evidence from animal studies and epidemiologic research. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 15 mars 2008;4(1):29-36.
88. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air*. août 2007;17(4):284-96.
89. Tischer C, Chen C-M, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J*. oct 2011;38(4):812-24.
90. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Müller A, Henderson J, et al. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy*. déc 2011;66(12):1570-9.
91. Douwes J, Pearce N, Heederik D. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? *Thorax*. 1 janv 2002;57(1):86-90.
92. Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Forno E, Patel J, Kadam P, et al. Endotoxin exposure and childhood wheeze and asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Asthma*. sept 2011;48(7):685-93.
93. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect*. oct 2007;115(10):1394-400.
94. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr*. août 2009;168(8):897-905.
95. Biagini JM, LeMasters GK, Ryan PH, Levin L, Reponen T, Bernstein DI, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. juin 2006;17(4):278-84.

96. Yi O, Kwon H-J, Kim H, Ha M, Hong S-J, Hong Y-C, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res.* févr 2012;113:40-5.
97. Nitschke M. Respiratory health effects of nitrogen dioxide exposure and current guidelines. *International Journal of Environmental Health Research.* 1 mars 1999;9(1):39-53.
98. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A, Cochrane J. The relation between infant indoor environment and subsequent asthma. *Epidemiology.* mars 2000;11(2):128-35.
99. Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air.* août 2007;17(4):259-77.
100. Choi H, Schmidbauer N, Sundell J, Hasselgren M, Spengler J, Bornehag C-G. Common Household Chemicals and the Allergy Risks in Pre-School Age Children. *PLOS ONE.* 18 oct 2010;5(10):e13423.
101. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 3 mai 2014;383(9928):1581-92.
102. Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* juill 2015;15(7):38.
103. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* oct 2008;32(4):1096-110.
104. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 19 janv 1995;332(3):133-8.
105. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 1999;160(5 Pt 1):1617-22.
106. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy.* mai 2003;33(5):573-8.
107. Everitt B, Landau S, Leese M, Stahl D. *Cluster analysis 5th edition.* Chichester: John Wiley & Sons; 2011.
108. Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association.* 1 mars 1963;58(301):236-44.
109. Hartigan JA, Wong MA. Algorithm AS 136: A K-Means Clustering Algorithm. *Applied Statistics.* 1979;28(1):100.
110. Genolini C, Pingault JB, Driss T, Côté S, Tremblay RE, Vitaro F, et al. KmL3D: a non-parametric algorithm for clustering joint trajectories. *Comput Methods Programs Biomed.* janv 2013;109(1):104-11.
111. Genolini C, Falissard B. KmL: a package to cluster longitudinal data. *Comput Methods Programs Biomed.* déc 2011;104(3):e112-121.

112. Kaufman L, Rousseeuw P. Partitioning Around Medoids (Program PAM). In: Finding Groups in Data. John Wiley & Sons, Ltd; 1990. p. 68-125.
113. Xu R, Wunsch DC. Clustering algorithms in biomedical research: a review. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2010;3:120-54.
114. Lazarsfeld P, Henry N. Latent structure analysis. Boston: Houghton Mifflin Co; 1968.
115. Feldman BJ, Masyn KE, Conger RD. New approaches to studying problem behaviors: a comparison of methods for modeling longitudinal, categorical adolescent drinking data. *Dev Psychol.* mai 2009;45(3):652-76.
116. Jung T, Wickrama K. An Introduction to Latent Class Growth Analysis and Growth Mixture Modeling. *Social and Personality Psychology Compass.* janv 2008;2(1):302-17.
117. Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* juill 2015;15(7):38.
118. Les facteurs associés à l'évolution de la fatigue et de ses dimensions chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des 2 ans suivant la chirurgie [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED\\_T\\_2018\\_PERSON\\_HELENE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2018_PERSON_HELENE.pdf)
119. Clarisse B, Demattei C, Nikasinovic L, Just J, Daures J-P, Momas I. Bronchial obstructive phenotypes in the first year of life among Paris birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol.* mars 2009;20(2):126-33.
120. Weinmayr G, Keller F, Kleiner A, du Prel JB, Garcia-Marcos L, Batllés-Garrido J, et al. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. *Clin Exp Allergy.* févr 2013;43(2):223-32.
121. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2012;130(1):103-110.e8.
122. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Boutin B, Panayotopoulos V, Chebahi N, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol.* oct 2013;111(4):256-261.e1.
123. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr.* avr 2014;164(4):815-20.
124. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2014;133(5):1289-300, 1300.e1-12.
125. Rancière F, Clarisse B, Nikasinovic L, Just J, Momas I. Cough and dyspnoea may discriminate allergic and infectious respiratory phenotypes in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* juin 2012;23(4):367-75.
126. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax.* nov 2008;63(11):974-80.

127. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2011;127(6):1505-1512.e14.
128. Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, Gurrin LC, Matheson MC, Axelrad C, et al. Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr.* févr 2014;164(2):289-294.e1-2.
129. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2014;189(2):129-38.
130. Belgrave DCM, Simpson A, Semic-Jusufagic A, Murray CS, Buchan I, Pickles A, et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2013;132(3):575-583.e12.
131. Chen Q, Just AC, Miller RL, Perzanowski MS, Goldstein IF, Perera FP, et al. Using latent class growth analysis to identify childhood wheeze phenotypes in an urban birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mai 2012;108(5):311-315.e1.
132. Yang L, Narita M, Yamamoto-Hanada K, Sakamoto N, Saito H, Ohya Y. Phenotypes of childhood wheeze in Japanese children: A group-based trajectory analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):606-11.
133. Sbihi H, Koehoorn M, Tamburic L, Brauer M. Asthma Trajectories in a Population-based Birth Cohort. Impacts of Air Pollution and Greenness. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2017;195(5):607-13.
134. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Souëf PNL, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 juill 2018;6(7):526-34.
135. Dharma C, Lefebvre DL, Tran MM, Lou WYW, Subbarao P, Becker AB, et al. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):48-59.
136. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim YH, Cho HJ, Yang SI, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy.* 2016;71(5):692-700.
137. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander C, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr.* 01 2017;171(7):655-62.
138. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2018;141(3):964-71.
139. Lee E, Lee SH, Kwon J-W, Kim Y, Cho H-J, Yang S-I, et al. A rhinitis phenotype associated with increased development of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):21-28.e1.

140. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec A-M, Giordanella J-P, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. août 2012;130(2):389-396.e4.
141. Bateson TF, Schwartz J. Children's response to air pollutants. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2008;71(3):238-43.
142. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. mars 2015;70(3):245-56.
143. Bilan des émissions atmosphériques en Île-de-France - année 2015 - version décembre 2018. 2015;33.
144. Shima M, Nitta Y, Ando M, Adachi M. Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Arch Environ Health*. déc 2002;57(6):529-35.
145. McConnell R, Berhane K, Yao L, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environ Health Perspect*. mai 2006;114(5):766-72.
146. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2008;177(12):1331-7.
147. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect*. févr 2010;118(2):284-90.
148. Patel MM, Quinn JW, Jung KH, Hoepner L, Diaz D, Perzanowski M, et al. Traffic density and stationary sources of air pollution associated with wheeze, asthma, and immunoglobulin E from birth to age 5 years among New York City children. *Environ Res*. nov 2011;111(8):1222-9.
149. Dell SD, Jerrett M, Beckerman B, Brook JR, Foty RG, Gilbert NL, et al. Presence of other allergic disease modifies the effect of early childhood traffic-related air pollution exposure on asthma prevalence. *Environ Int*. avr 2014;65:83-92.
150. Oftedal B, Nystad W, Brunekreef B, Nafstad P. Long-term traffic-related exposures and asthma onset in schoolchildren in oslo, norway. *Environ Health Perspect*. mai 2009;117(5):839-44.
151. Krämer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von Berg A, Berdel D, et al. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci*. nov 2009;56(2):99-105.
152. Ranzi A, Porta D, Badaloni C, Cesaroni G, Lauriola P, Davoli M, et al. Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort. *Occup Environ Med*. juin 2014;71(6):430-6.
153. Yamazaki S, Shima M, Nakadate T, Ohara T, Omori T, Ono M, et al. Association between traffic-related air pollution and development of asthma in school children: cohort study in Japan. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. juill 2014;24(4):372-9.
154. Wjst M, Reitmeir P, Dold S, Wulff A, Nicolai T, von Loeffelholz-Colberg EF, et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ*. 4 sept 1993;307(6904):596-600.

155. Cakmak S, Mahmud M, Grgicak-Mannion A, Dales RE. The influence of neighborhood traffic density on the respiratory health of elementary schoolchildren. *Environ Int.* févr 2012;39(1):128-32.
156. Janssen NAH, Brunekreef B, van Vliet P, Aarts F, Meliefste K, Harssema H, et al. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyperresponsiveness, and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. *Environ Health Perspect.* sept 2003;111(12):1512-8.
157. Lindgren A, Strohm E, Björk J, Jakobsson K. Asthma incidence in children growing up close to traffic: a registry-based birth cohort. *Environ Health.* 26 oct 2013;12:91.
158. Rosenlund M, Forastiere F, Porta D, Sario MD, Badaloni C, Perucci CA. Traffic-related air pollution in relation to respiratory symptoms, allergic sensitisation and lung function in schoolchildren. *Thorax.* 1 juill 2009;64(7):573-80.
159. Mölter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrus J, et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *Eur Respir J.* mars 2015;45(3):610-24.
160. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J, et al. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study. *J Epidemiol Community Health.* janv 2004;58(1):18-23.
161. Kim J, Han Y, Seo SC, Lee JY, Choi J, Kim KH, et al. Association of carbon monoxide levels with allergic diseases in children. *Allergy Asthma Proc.* févr 2016;37(1):e1-7.
162. Wang I-J, Tung T-H, Tang C-S, Zhao Z-H. Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases. *Int J Hyg Environ Health.* janv 2016;219(1):66-71.
163. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect.* juill 2010;118(7):1021-6.
164. Liu W, Huang C, Hu Y, Fu Q, Zou Z, Sun C, et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood respiratory diseases in Shanghai, China: A retrospective cohort study. *Environ Int.* août 2016;92-93:284-93.
165. Shima M, Adachi M. Effect of outdoor and indoor nitrogen dioxide on respiratory symptoms in schoolchildren. *Int J Epidemiol.* oct 2000;29(5):862-70.
166. Hirsch T, Weiland SK, von Mutius E, Safeca AF, Gräfe H, Csaplovics E, et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur Respir J.* sept 1999;14(3):669-77.
167. Deng Q, Lu C, Norbäck D, Bornehag C-G, Zhang Y, Liu W, et al. Early life exposure to ambient air pollution and childhood asthma in China. *Environ Res.* nov 2015;143(Pt A):83-92.
168. Deng Q, Lu C, Ou C, Chen L, Yuan H. Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere.* juin 2016;152:459-67.
169. Annesi-Maesano I, Moreau D, Caillaud D, Lavaud F, Le Moullec Y, Taytard A, et al. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir Med.* août 2007;101(8):1721-9.

170. Khreis H, Nieuwenhuijsen MJ. Traffic-Related Air Pollution and Childhood Asthma: Recent Advances and Remaining Gaps in the Exposure Assessment Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 17 2017;14(3).
171. Allen RW, Amram O, Wheeler AJ, Brauer M. The transferability of NO and NO<sub>2</sub> land use regression models between cities and pollutants. *Atmospheric Environment*. 1 janv 2011;45:369-78.
172. Brauer M, Hoek G, van Vliet P, Meliefste K, Fischer P, Gehring U, et al. Estimating long-term average particulate air pollution concentrations: application of traffic indicators and geographic information systems. *Epidemiology*. mars 2003;14(2):228-39.
173. Hochadel M, Heinrich J, Gehring U, Morgenstern V, Kuhlbusch T, Link E, et al. Predicting long-term average concentrations of traffic-related air pollutants using GIS-based information. *Atmospheric Environment*. 2006;40:542-53.
174. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Gehring U, Koletzko S, et al. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occup Environ Med*. janv 2007;64(1):8-16.
175. Rosenlund M, Forastiere F, Stafoggia M, Porta D, Perucci M, Ranzi A, et al. Comparison of regression models with land-use and emissions data to predict the spatial distribution of traffic-related air pollution in Rome. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. mars 2008;18(2):192-9.
176. Cesaroni G, Porta D, Badaloni C, Stafoggia M, Eeftens M, Meliefste K, et al. Nitrogen dioxide levels estimated from land use regression models several years apart and association with mortality in a large cohort study. *Environ Health*. 18 juill 2012;11:48.
177. Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, Bellander T, Cesaroni G, Cirach M, et al. Development of Land Use Regression Models for PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>2.5</sub> Absorbance, PM<sub>10</sub> and PM<sub>coarse</sub> in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE Project. *Environ Sci Technol*. 16 oct 2012;46(20):11195-205.
178. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X, et al. Development of NO<sub>2</sub> and NO<sub>x</sub> land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmospheric Environment*. 1 juin 2013;72:10-23.
179. Aguilera I, Sunyer J, Fernández-Patier R, Hoek G, Aguirre-Alfaro A, Meliefste K, et al. Estimation of Outdoor NO<sub>x</sub>, NO<sub>2</sub>, and BTEX Exposure in a Cohort of Pregnant Women Using Land Use Regression Modeling. *Environ Sci Technol*. 1 févr 2008;42(3):815-21.
180. Jerrett M, Arain MA, Kanaroglou P, Beckerman B, Crouse D, Gilbert NL, et al. Modeling the intraurban variability of ambient traffic pollution in Toronto, Canada. *J Toxicol Environ Health Part A*. 1 févr 2007;70(3-4):200-12.
181. Henderson SB, Beckerman B, Jerrett M, Brauer M. Application of Land Use Regression to Estimate Long-Term Concentrations of Traffic-Related Nitrogen Oxides and Fine Particulate Matter. *Environ Sci Technol*. 1 avr 2007;41(7):2422-8.
182. Ryan PH, Lemasters GK, Levin L, Burkle J, Biswas P, Hu S, et al. A land-use regression model for estimating microenvironmental diesel exposure given multiple addresses from birth through childhood. *Sci Total Environ*. 1 oct 2008;404(1):139-47.

183. Crouse DL, Goldberg MS, Ross NA. A prediction-based approach to modelling temporal and spatial variability of traffic-related air pollution in Montreal, Canada. *Atmospheric Environment*. 2009;43:5075-84.
184. Hystad P, Setton E, Cervantes A, Poplawski K, Deschenes S, Brauer M, et al. Creating National Air Pollution Models for Population Exposure Assessment in Canada. *Environ Health Perspect*. août 2011;119(8):1123-9.
185. Franklin M, Vora H, Avol E, McConnell R, Lurmann F, Liu F, et al. Predictors of intra-community variation in air quality. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. avr 2012;22(2):135-47.
186. Zanobetti A, Coull BA, Gryparis A, Kloog I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Associations between arrhythmia episodes and temporally and spatially resolved black carbon and particulate matter in elderly patients. *Occup Environ Med*. mars 2014;71(3):201-7.
187. Nordling E, Berglind N, Melén E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology*. mai 2008;19(3):401-8.
188. Gruzieva O, Bergström A, Hulchiy O, Kull I, Lind T, Melén E, et al. Exposure to air pollution from traffic and childhood asthma until 12 years of age. *Epidemiology*. janv 2013;24(1):54-61.
189. Eckel SP, Berhane K, Salam MT, Rappaport EB, Linn WS, Bastain TM, et al. Residential traffic-related pollution exposures and exhaled nitric oxide in the children's health study. *Environ Health Perspect*. oct 2011;119(10):1472-7.
190. Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, Milam J, Richardson J, Berhane K. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 28 juill 2009;106(30):12406-11.
191. Stockie JM. The Mathematics of Atmospheric Dispersion Modeling. *SIAM Rev*. mai 2011;53(2):349–372.
192. Hertel O, Berkowicz R. Modelling pollution from traffic in a street canyon. Evaluation of data and model development. Roskilde: National Environmental Research Institute; 1989.
193. Kristóf G, Papp B. Application of GPU-Based Large Eddy Simulation in Urban Dispersion Studies. *Atmosphere*. nov 2018;9(11):442.
194. Oftedal B, Walker S-E, Gram F, McInnes H, Per Nafstad. Modelling long-term averages of local ambient air pollution in Oslo, Norway: evaluation of nitrogen dioxide, PM10 and PM2.5. *International Journal of Environment and Pollution*. 9 déc 2008;36(1-3):110-26.
195. Evaluation de modèles pour la simulation de la pollution à proximité des axes routiers [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.lcsqa.org/system/files/rapport/drc-10-103347-01136\\_proximite\\_vf.pdf](https://www.lcsqa.org/system/files/rapport/drc-10-103347-01136_proximite_vf.pdf)
196. Aguilera I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, Ballester F, Basterrechea M, Esplugues A, et al. Early-Life Exposure to Outdoor Air Pollution and Respiratory Health, Ear Infections, and Eczema in Infants from the INMA Study. *Environ Health Perspect*. mars 2013;121(3):387-92.
197. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J*. mai 2007;29(5):879-88.



198. Brunst KJ, Ryan PH, Brokamp C, Bernstein D, Reponen T, Lockey J, et al. Timing and Duration of Traffic-related Air Pollution Exposure and the Risk for Childhood Wheeze and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2015;192(4):421-7.
199. Lavigne É, Bélair M-A, Rodriguez Duque D, Do MT, Stieb DM, Hystad P, et al. Effect modification of perinatal exposure to air pollution and childhood asthma incidence. *Eur Respir J.* 1 févr 2018;
200. Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M, Brauer M. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. *Occup Environ Med.* avr 2011;68(4):291-5.
201. Tétrault L-F, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, et al. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. *Environ Health Perspect.* 2016;124(8):1276-82.
202. Fuertes E, Standl M, Cyrus J, Berdel D, von Berg A, Bauer C-P, et al. A longitudinal analysis of associations between traffic-related air pollution with asthma, allergies and sensitization in the GINIplus and LISAPLUS birth cohorts. *PeerJ.* 2013;1:e193.
203. Gehring U, Beelen R, Eeftens M, Hoek G, de Hoogh K, de Jongste JC, et al. Particulate matter composition and respiratory health: the PIAMA Birth Cohort study. *Epidemiology.* mai 2015;26(3):300-9.
204. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, Basterrechea M, Lertxundi A, de Dicastillo MDML, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax.* janv 2015;70(1):64-73.
205. Oftedal B, Brunekreef B, Nystad W, Madsen C, Walker S-E, Nafstad P. Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. *Epidemiology.* janv 2008;19(1):129-37.
206. Deng Q, Lu C, Li Y, Sundell J, Dan Norbäck null. Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Environ Res.* 2016;150:119-27.
207. Sonnenschein-van der Voort AM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VW, Gabriele C, Raat H, Moll HA, et al. Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort. *Environ Health.* 11 déc 2012;11:91.
208. LeMasters G, Levin L, Bernstein DI, Lockey SD, Lockey JE, Burkle J, et al. Secondhand smoke and traffic exhaust confer opposing risks for asthma in normal and overweight children. *Obesity (Silver Spring).* janv 2015;23(1):32-6.
209. Shima M, Nitta Y, Adachi M. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms in children living along trunk roads in Chiba Prefecture, Japan. *J Epidemiol.* mars 2003;13(2):108-19.
210. Urman R, McConnell R, Islam T, Avol EL, Lurmann FW, Vora H, et al. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants. *Thorax.* juin 2014;69(6):540-7.
211. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2010;181(6):596-603.

212. Deng Q, Lu C, Yu Y, Li Y, Sundell J, Norbäck D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med.* 2016;121:67-73.
213. Clarisse B, Nikasinovic L, Poinard R, Just J, Momas I. The Paris prospective birth cohort study: which design and who participates? *Eur J Epidemiol.* 2007;22(3):203-10.
214. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(1):61-70.
215. Bousquet J, Anto J, Auffray C, Akdis M, Cambon-Thomsen A, Keil T, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy.* mai 2011;66(5):596-604.
216. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* mars 1995;8(3):483-91.
217. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* nov 2002;20(5):1071-9.
218. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy.* févr 2002;57(2):107-14.
219. Guignon N. La santé des enfants de 6 ans à travers les bilans de santé scolaire. 2002;8.
220. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal.* 1 août 2005;26(2):319-38.
221. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
222. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2011;184(5):602-15.
223. Bourrain J-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate. /data/revues/01519638/v136i8-9/S0151963809003263/ [Internet]. 17 août 2009 [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/223901>
224. Sacre C, Chiron M, Flori JP. [Development of an exposure index of air pollution caused by motor vehicles for use in epidemiological studies]. *Sci Total Environ.* 8 juill 1995;169(1-3):63-9.
225. Reungoat P, Chiron M, Gauvin S, Le Moullec Y, Momas I. Assessment of exposure to traffic pollution using the ExTra index: study of validation. *Environ Res.* sept 2003;93(1):67-78.
226. L'indice ATMO et l'indice de la qualité de l'air – Atmo France [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://atmo-france.org/lindice-atmo/>
227. Notre widget vous donne l'air qu'il fait | ATMO Grand Est [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.atmo-grandest.eu/actualite/notre-widget-vous-donne-lair-quil-fait>

228. Genolini C, Alacoque X, Sentenac M, Arnaud C. kml and kml3d: R Packages to Cluster Longitudinal Data. *Journal of Statistical Software*. 1 juin 2015;65(1):1-34.
229. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *Ann Statist*. mars 1978;6(2):461-4.
230. Textor J, Hardt J, Knüppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. sept 2011;22(5):745.
231. Zeger SL, Liang K-Y, Albert PS. Models for Longitudinal Data: A Generalized Estimating Equation Approach. *Biometrics*. 1988;44(4):1049-60.
232. Seck B. Estimation pour les modèles linéaires généralisés: Approche marginale, approche conditionnelle et application.
233. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-220.
234. Heude B, Forhan A, Slama R, Douhaud L, Bedel S, Saurel-Cubizolles M-J, et al. Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):353-63.
235. Costet N, Béranger R, Garlantézec R, Rouget F, Monfort C, Cordier S, et al. Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and childhood behavior: findings from the PELAGIE birth cohort (France, 2002-2013). *Environ Health*. 27 2018;17(1):63.
236. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs -- a GALEN initiative. *Allergy*. févr 2006;61(2):221-8.
237. Fioravanti S, Cesaroni G, Badaloni C, Michelozzi P, Forastiere F, Porta D. Traffic-related air pollution and childhood obesity in an Italian birth cohort. *Environ Res*. 2018;160:479-86.
238. Chatzi L, Leventakou V, Vafeiadi M, Koutra K, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, et al. Cohort Profile: The Mother-Child Cohort in Crete, Greece (Rhea Study). *Int J Epidemiol*. 01 2017;46(5):1392-1393k.
239. En 2014, un quart de la population qui déménage change de département - Insee Première - 1654 [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2882020>
240. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol*. 2004;19(8):751-60.
241. Hallit S, Leynaert B, Delmas MC, Rocchi S, De Blic J, Marguet C, et al. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0196711.
242. Panico L, Stuart B, Bartley M, Kelly Y. Asthma Trajectories in Early Childhood: Identifying Modifiable Factors. *PLOS ONE*. 7 nov 2014;9(11):e111922.
243. Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Oken E, Gillman MW, Kloog I, et al. Lifetime Exposure to Ambient Pollution and Lung Function in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2016;193(8):881-8.

244. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2006;173(11):1255-63.
245. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Völkel K, Madloch C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J*. mai 2003;21(5):834-41.
246. Collins SA, Pike KC, Inskip HM, Godfrey KM, Roberts G, Holloway JW, et al. Validation of novel wheeze phenotypes using longitudinal airway function and atopic sensitisation data in the first 6 years of life: Evidence from the Southampton Women's Survey. *Pediatr Pulmonol*. juill 2013;48(7):683-92.
247. van der Valk RJP, Caudri D, Savenije O, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, et al. Childhood wheezing phenotypes and FeNO in atopic children at age 8. *Clin Exp Allergy*. sept 2012;42(9):1329-36.
248. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H, et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2014;133(3):767-776.e7.
249. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lötval J, Dahlén S-E, et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2) LEN survey. *Allergy*. mai 2014;69(5):643-51.
250. Fuertes E, Markevych I, Bowatte G, Gruzieva O, Gehring U, Becker A, et al. Residential greenness is differentially associated with childhood allergic rhinitis and aeroallergen sensitization in seven birth cohorts. *Allergy*. 2016;71(10):1461-71.
251. Bousquet P-J, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. mars 2007;62(3):301-9.
252. Andersen ZJ, Stafoggia M, Weinmayr G, Pedersen M, Galassi C, Jørgensen JT, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Postmenopausal Breast Cancer in 15 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*. 13 2017;125(10):107005.
253. Airparif - Etat de l'air - Émissions : air et climat - Bilan des émissions en Île-de-France [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.airparif.asso.fr/etat-air/air-et-climat-bilan-emissions>
254. Le bilan des déplacements en 2014 à Paris [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://api-site.paris.fr/images/77965>
255. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology*. août 2012;17(6):887-98.
256. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2005;115(4):668-74; quiz 675.
257. Ohrui T, Yamaya M, Sekizawa K, Yamada N, Suzuki T, Terajima M, et al. Effects of rhinovirus infection on hydrogen peroxide- induced alterations of barrier function in the cultured human tracheal epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1998;158(1):241-8.

258. Kilani MM, Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick JA, Kaplan MH, Tepper RS, et al. Respiratory syncytial virus causes increased bronchial epithelial permeability. *Chest*. juill 2004;126(1):186-91.
259. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, et al. Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med*. 1 mars 2014;14:31.
260. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, Anto JM, Johnson CC, Holt PG, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2014;133(6):1535-46.
261. Kim MH, Kwon J-W, Kim HB, Song Y, Yu J, Kim W-K, et al. Parent-reported ISAAC written questionnaire may underestimate the prevalence of asthma in children aged 10-12 years. *Pediatr Pulmonol*. janv 2012;47(1):36-43.
262. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures--a GA2LEN initiative. *Allergy*. sept 2006;61(9):1104-11.
263. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy*. août 2010;40(8):1130-41.
264. Benet M, Albang R, Pinart M, Hohmann C, Tischler CG, Annesi-Maesano I, et al. Integrating Clinical and Epidemiologic Data on Allergic Diseases Across Birth Cohorts: A Harmonization Study in the Mechanisms of the Development of Allergy Project. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2019;188(2):408-17.
265. Airparif - Etat de l'air - Page des téléchargements - Résultats par polluant [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.airparif.asso.fr/telechargement/telechargement-polluant>
266. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Gold DR, Schwartz JD, Koutrakis P, et al. Short-term exposure to air pollution and lung function in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2013;188(11):1351-7.

# **ANNEXES**



## Liste des annexes

**Annexe 1.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition prénatale et précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics d'asthme durant l'enfance.

**Annexe 2.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition postnatale/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics d'asthme durant l'enfance.

**Annexe 3.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition prénatale et précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de dermatite atopique durant l'enfance.

**Annexe 4.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition postnatale/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de dermatite atopique durant l'enfance.

**Annexe 5.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition prénatale et précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de rhinite allergique durant l'enfance.

**Annexe 6.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition postnatale/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de rhinite allergique durant l'enfance.

**Annexe 7.** Cahier d'observation du bilan clinico-biologique de 8-9 ans.

**Annexe 8.** Graphe orienté acyclique (DAG) basé sur les relations entre les différents facteurs de risque des maladies respiratoires/allergiques, afin d'identifier les variables d'ajustement à inclure dans les modèles statistiques.

**Annexe 9.** Supplément de l'article portant sur l'identification de profils respiratoires/allergiques chez les enfants de la cohorte PARIS par une méthode statistique de classification non-supervisée.

**Annexe 10.** Supplément de l'article portant sur l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique pré- et postnatale d'origine automobile sur la fonction respiratoire à 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.



**Annexe 1.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition prénatale et précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics d'asthme durant l'enfance.

Référence	Âge et Effectif	Variables d'exposition	Variables sanitaires	Associations	Interactions
Aguilera et al., Espagne, 2013 (Cohorte INMA)	12-18 mois	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> (↗ 10 µg/m <sup>3</sup> ) et benzène (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ) <b>grossesse</b>	Sifflements	NS	
	n=2 199	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> (↗ 10 µg/m <sup>3</sup> ) et benzène (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ) <b>1ère année de vie</b>	Sifflements	NS	
Morgenstern et al., Allemagne, 2007 (Cohorte GINI/LISA)	2 ans	Modèle LUR : PM <sub>2,5</sub> (↗ 1,04 µg/m <sup>3</sup> ), carbone suie (↗ 0,22 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> (↗ 5,7 µg/m <sup>3</sup> ) <b>au domicile à la naissance</b>	Sifflements à 1 an et à 2 ans Toux sèche nocturne à 1 an Toux sèche nocturne à 2 ans	NO <sub>2</sub> : OR=1,34 (1,00-1,81)	
	n= 3 129	Distance de l'adresse de naissance à la route principale (0-50 / >50 m)	Sifflements à 1 an et à 2 ans Toux sèche nocturne à 1 an et 2 ans	NS NS	
Clark et al., Canada, 2010	3-4 ans	Modèle LUR : PM <sub>2,5</sub> (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ), carbone suie (↗ 1 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> (↗ 10 µg/m <sup>3</sup> ) <b>grossesse</b>	Diagnostic d'asthme	PM <sub>2,5</sub> : OR=1,02 (1,00-1,03) Carbone suie : OR=1,08 (1,02-1,15) NO <sub>2</sub> : OR=1,19 (1,05-1,34)	Sexe (filles)
		Mesures de PM <sub>2,5</sub> (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ), PM <sub>10</sub> (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ) et NO <sub>2</sub> (↗ 10 µg/m <sup>3</sup> ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	Diagnostic d'asthme	PM <sub>10</sub> : OR=1,09 (1,05-1,13) NO <sub>2</sub> : OR=1,10 (1,05-1,15)	Sexe (filles)
	n= 20 892	Distance de l'adresse de naissance à la route principale (0-150 / >150 m) ou à l'autoroute (0-50 / >50m) <b>durant la grossesse</b>	Diagnostic d'asthme	NS	
		Modèle LUR : PM <sub>2,5</sub> (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ), carbone suie (↗ 1 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> (↗ 10 µg/m <sup>3</sup> ) <b>1ère année de vie</b>	Diagnostic d'asthme	Carbone suie : OR=1,14 (1,01-1,29) NO <sub>2</sub> : OR=1,13 (1,04-1,23)	Sexe (filles)
		Mesures de PM <sub>2,5</sub> (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ), PM <sub>10</sub> (↗ 1 µg/m <sup>3</sup> ) et NO <sub>2</sub> (↗ 1,9 µg/m <sup>3</sup> ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>1ère année de vie</b>	Diagnostic d'asthme	PM <sub>10</sub> : OR=1,07 (1,03-1,12) NO <sub>2</sub> : OR=1,12 (1,07-1,17)	Sexe (filles)
		Distance de l'adresse de naissance à la route principale (0-150 / >150 m) ou à l'autoroute (0-50 / >50m) <b>1ère année de vie</b>	Diagnostic d'asthme	NS	

Brauer et al., Pays-Bas, 2007 (Cohorte PIAMA)	4 ans  n= 2 588	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 3,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,58 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 10,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Sifflements entre 0 et 4 ans	PM2,5 : OR=1,22 (1,06-1,41) Carbone suie : OR=1,18 (1,04-1,34) NO2 : OR=1,19 (1,05-1,34)	
			Sifflements transitoires	PM2,5 : OR=1,16 (1,00-1,34) NO2 : OR=1,13 (1,00-1,28)	
			Sifflements persistants	NS	
			Diagnostic d'asthme	PM2,5 : OR=1,32 (1,04-1,69) Carbone suie : OR=1,26 (1,02-1,56) NO2 : OR=1,26 (1,04-1,56)	
Nordling et al., Suède, 2008 (Cohorte BAMSE)	4 ans  n=3 515	Modèle de dispersion : PM10 ( $\nearrow$ 6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NOx ( $\nearrow$ 44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>1ère année de vie</b>	Sifflements transitoires	NS	
			Sifflements tardifs	NS	
			Sifflements persistants	NOx : OR=1,60 (1,09-2,36)	Sexe (filles)
			Sifflements transitoires	NS	
Rancière et al., France, 2017 (Cohorte PARIS)	4 ans  n=2 015	Modèle de dispersion : NOx ( $\nearrow$ 26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile et sur le lieu de garde durant la 1ère année de vie</b>	Sifflements tardifs	NS	
			Sifflements persistants	OR=1,27 (1,09-1,47)	Sexe (garçons), antécédents parentaux d'allergie (oui), événements familiaux stressants (oui)
			Toux sèche nocturne transitoire	NS	
			Toux sèche nocturne tardive	NS	
Deng et al., Chine, 2015 (étude CCHH)	3-6 ans  n= 2490	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	Toux sèche nocturne persistante	NS	Sexe (garçons), antécédents parentaux d'allergie (oui), événements familiaux stressants (oui)
			Diagnostic d'asthme	OR=1,15 (1,01-1,31)	Sexe (garçons), antécédents parentaux d'allergie (oui), événements familiaux stressants (oui)
			Diagnostic d'asthme	NO2 : OR=1,74 (1,15-2,62)	Sexe (garçons)
			Diagnostic d'asthme	NO2 : OR=1,90 (1,20-3,00)	Sexe (garçons)
Deng et al., Chine, 2016a (étude CCHH)	3-6 ans  n= 2598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	Diagnostic d'asthme	NO2 : OR=1,87 (1,24-2,83)	

Deng et al., Chine, 2016b (étude CCHH)	3-6 ans n= 2598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	<b>Diagnostic d'asthme</b>	NO2 : OR=1,64 (1,22-2,21) (grossesse entière) NO2 : OR=1,50 (1,15-1,96) (1er trimestre) NO2 : OR=1,70 (1,26-2,30) (2ème trimestre)	Antécédents parentaux d'allergies (oui), Âge de la mère à la naissance ( $\leq$ 30 ans), tabagisme au domicile (non), meubles neufs (non), moisissures au domicile (non)
Liu et al., Chine, 2016 (étude CCHH)	3-6 ans n= 3358	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS	
		Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la 1ère année de vie</b>	<b>Diagnostic d'asthme</b>	NO2 : OR=1,55 (1,26-1,92)	
Kramer et al., Allemagne, 2009 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=2 399	Modèle LUR : carbone suie ( $\nearrow$ 0,5 x 10-5 m-1) et NO2 ( $\nearrow$ 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Incidence depuis la naissance des <b>symptômes d'asthme/bronchite asthmatique</b>	NS	
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique</b>	NS	
		Distance de l' <b>adresse de naissance à la route principale</b> (0-50 / >50 m)	Incidence depuis la naissance des <b>symptômes d'asthme/bronchite asthmatique</b>	NS	
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique</b>	NS	
Lindgren et al., Suède, 2013	6 ans n=7 898	Modèle de dispersion : <b>NOx au domicile à la naissance</b> ( $\leq$ 15 / 15-25 / <25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	15-25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ : HR=0,8 (0,7-0,9) <25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ : HR=0,7 (0,5-0,9)	
		Trafic sur la route principale proche du domicile à la naissance (0-8640 / $\geq$ 8640 véhicules/jour)	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=0,7 (0,6-0,9)	

Lavigne et al., Canada, 2018	6 ans n= 761 172	Modèle LUR : NO2 ( $\nearrow$ 16,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) grossesse	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,09 (1,07-1,12) (grossesse entière) HR=1,12 (1,10-1,15) (1er trimestre) HR=1,19 (1,17-1,21) (2ème trimestre)	Tabagisme de la mère durant la grossesse (oui), âge gestationnel (<37 semaines)
		Estimations satellitaires des PM2.5 ( $\nearrow$ 3,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) grossesse	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,01 (1,00-1,03) (1er trimestre) HR=1,09 (1,08-1,10) (2ème trimestre) HR=1,02 (1,00-1,04) (3ème trimestre)	Tabagisme de la mère durant la grossesse (oui), âge gestationnel (<37 semaines), sexe (garçons), poids à la naissance (>2500g)
		Modèle LUR : NO2 ( $\nearrow$ 16,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 1ère année de vie	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,08 (1,06-1,09)	
		Estimations satellitaires des PM2.5 ( $\nearrow$ 3,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 1ère année de vie	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS	
Kim et al., Corée du Sud, 2016	6-7 ans n= 1828	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la première année de vie</b>	<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS	
Carlsten et al., Canada, 2011 (étude CAPPs)	7 ans n= 186 enfants avec antécédents familiaux d'allergies	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 4,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 1,2 UA) et NO2 ( $\nearrow$ 7,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	<b>Asthme</b>	PM2,5 : OR=3,1 (1,3-7,4)	
Brunst et al., États-Unis, 2015 (étude CCAAPS)	7 ans n= 617 enfants avec au moins un parent atopique	Modèle LUR : carbone suie (0-0,45 / >0,45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Sifflements transitoires	OR=1,64 (1,04-2,57)	
			Sifflements tardifs	NS	
			Sifflements persistants	OR=2,31 (1,28-4,15)	

Gehring et al., Pays-Bas, 2010 (Cohorte PIAMA)	8 ans  n= 3 863	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 3,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,57 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 10,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Sifflements entre 0 et 8 ans	PM2,5 : OR=1,20 (1,08-1,33) Carbone suie : OR=1,16 (1,06-1,27) NO2 : OR=1,14 (1,04-1,24)
			Sifflements transitoires	PM2,5 : OR=1,29 (1,04-1,62) Carbone suie : OR=1,22 (1,00-1,48)
			Sifflements tardifs	PM2,5 : OR=1,18 (1,01-1,37)
			Sifflements persistants	NS
			Symptômes d'asthme entre 0 et 8 ans	PM2,5 : OR=1,15 (1,02-1,28) Carbone suie : OR=1,12 (1,01-1,24)
			Prévalence du diagnostic d'asthme de 0 et 8 ans	PM2,5 : OR=1,26 (1,04-1,51) Carbone suie : OR=1,20 (1,02-1,42) NO2 : OR=1,17 (1,01-1,36)
			Incidence depuis la naissance du diagnostic d'asthme	PM2,5 : OR=1,28 (1,10-1,49) Carbone suie : OR=1,21 (1,06-1,36) NO2 : OR=1,19 (1,05-1,34)
Möller et al., Europe, 2015 (Projet ESCAPE)	8 ans  n=11 973	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM2,5-10 ( $\nearrow$ 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 1 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ), NO2 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NOx ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Asthme à 4 ans et à 8 ans	NS

			<b>Sifflements</b>	NS	
			<b>Sifflements</b> dans les 12 derniers mois	NS	
		Modèle LUR : NO <sub>2</sub> (↗ 9,4 µg/m <sup>3</sup> ) au domicile à la naissance	<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS	
			<b>Diagnostic d'asthme</b> dans les 12 derniers mois	NS	
			<b>Sifflements</b>	OR=1,18 (1,02-1,32)	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
		Mesures de NO <sub>2</sub> (↗ 1,9 µg/m <sup>3</sup> ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air à la naissance	<b>Sifflements</b> dans les 12 derniers mois	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
			<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
			<b>Diagnostic d'asthme</b> dans les 12 derniers mois	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
Dell et al., Canada, 2014	5-9 ans n=1 493		<b>Sifflements</b>	NS	
		Distance de l'adresse de naissance à la route principale (0-50 / >50 m)	<b>Sifflements</b> dans les 12 derniers mois	NS	
			<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS	
			<b>Diagnostic d'asthme</b> dans les 12 derniers mois	NS	
			<b>Sifflements</b>	NS	
		Distance de l'adresse de naissance à l'autoroute (0-100 / >100 m)	<b>Sifflements</b> dans les 12 derniers mois	NS	
			<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS	
			<b>Diagnostic d'asthme</b> dans les 12 derniers mois	NS	
Oftedal et al., Norvège, 2009 (Cohorte OBC)	9-10 ans n=2 329	Modèle de dispersion : NO <sub>2</sub> (↗ 27,3 µg/m <sup>3</sup> ) 1 <sup>ère</sup> année de vie	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS	
		Distance de l'adresse de naissance à la route principale (↘ 540,6m)	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS	
Fuertes et al., Allemagne, 2013 (Cohorte GINI/LISA)	10 ans n=4 649	Modèle LUR : PM <sub>2,5</sub> (↗ 4,0 µg/m <sup>3</sup> ), carbone suie (↗ 0,5 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ), NO <sub>2</sub> (↗ 6,1 µg/m <sup>3</sup> ) et ozone (↗ 5,2 µg/m <sup>3</sup> ) au domicile à la naissance	<b>Diagnostic d'asthme</b> entre 0 et 10 ans	NS	

Gruzieva et al., Suède, 2013 (Cohorte BAMSE)	12 ans n=3 633	Modèle de dispersion : PM10 ( $\nearrow$ 7,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NOx ( $\nearrow$ 46,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>1ère année de vie</b>	Prévalence/incidence des <b>sifflements</b> entre 0 et 12 ans	NS	
			Prévalence/incidence de l' <b>asthme</b> entre 0 et 12 ans	NS	
			<b>Asthme non-allergique</b> à 4 ans	NOx : OR=2,4 (1,0-5,6)	
			<b>Asthme allergique</b> à 4 ans	NS	
			<b>Asthme non-allergique</b> à 8 ans	NS	
			<b>Asthme allergique</b> à 8 ans	NS	
Gehring et al., Pays-Bas, 2015 (Cohorte PIAMA)	12 ans n= 3 682	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM2,5-10 ( $\nearrow$ 0,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM10 ( $\nearrow$ 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,29 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 8,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	<b>Symptômes d'asthme</b> entre 0 et 12 ans	NO2 : OR=1,13 (1,01-1,25)	
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NO2 : OR=1,09 (1,01-1,18)	
Tétreault et al., Canada, 2016	12 ans n= 1 133 938	Modèle LUR : NO2 ( $\nearrow$ 10,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>  Mesures de l'ozone ( $\nearrow$ 6,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air à la <b>naissance</b>  Estimations satellitaires des PM2.5 ( $\nearrow$ 6,50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) à la <b>naissance</b>	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,04 (1,02-1,05)	
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,11 (1,10-1,12)	
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,31 (1,28-1,33)	
Zmirou et al., France, 2003	4-14 ans n= 434	Indice intensité du trafic/distance au lieu de vie <b>entre 0 et 3 ans</b> (tercile 1 / tercile 2 / tercile 3)	<b>Diagnostic d'asthme</b>	OR=2,28 (1,14-4,56)	Atopie (oui)

**Annexe 2.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition postnatale/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics d'asthme durant l'enfance.

Référence	Âge et Effectif	Variables d'exposition	Variables sanitaires	Associations	Interactions
Sonnenschein-van der Voort et al., Pays-Bas, 2012 (Cohorte Generation R)	3 ans n=4 634	Modèle de dispersion : PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) entre chaque date de point	Sifflements entre 0 et 3 ans	NS	Fumée de tabac environnementale durant la grossesse et durant l'enfance (oui)
Patel et al., États-Unis, 2011 (Cohorte CCCEH)	5 ans n=593	Distance de l'adresse du domicile à l'autoroute à chaque date de point	Sifflements entre 0 et 5 ans Diagnostic d'asthme entre 0 et 5 ans	NS NS	
		Intensité du trafic routier autour du domicile à chaque date de point	Sifflements entre 0 et 5 ans Diagnostic d'asthme entre 0 et 5 ans	NS NS	
		Nombre de carrefours routiers autour du domicile à chaque date de point	Sifflements entre 0 et 5 ans Diagnostic d'asthme entre 0 et 5 ans	OR=1,26 (1,01-1,57) NS	
		Nombre d'arrêts de bus autour du domicile à chaque date de point	Sifflements entre 0 et 5 ans Diagnostic d'asthme entre 0 et 5 ans	NS NS	
Deng et al., Chine, 2016a (étude CCHH)	3-6 ans n=2 598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air durant la vie entière	Diagnostic d'asthme	NO <sub>2</sub> : OR=1,54 (1,02-2,34)	
Liu et al., Chine, 2016 (étude CCHH)	3-6 ans n=3 358	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air durant la vie entière	Diagnostic d'asthme	PM10 : OR=1,38 (1,02-1,88) NO <sub>2</sub> : OR=1,38 (1,02-1,85)	
Morgenstern et al., Allemagne, 2008 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=2 496	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,2 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 6,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) au domicile à chaque date de point	Symptômes d'asthme/bronchite asthmatique entre 0 et 6 ans Diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique entre 0 et 6 ans	NS Carbone suie : OR=1,56 (1,03-2,37)	
		Distance de l'adresse du domicile à la route principale (0-50 / >50 m)	Symptômes d'asthme/bronchite asthmatique entre 0 et 6 ans Diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique entre 0 et 6 ans	OR=1,24 (1,01-1,52) OR=1,66 (1,01-2,59)	



Kramer et al., Allemagne, 2009 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans  n=1 831	Modèle LUR : carbone suie ( $\geq 0,5 \times 10^{-5} \text{ m}^{-1}$ ) et NO <sub>2</sub> ( $\geq 9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>vie entière (adresses de naissance et actuelle combinées)</b>	Symptômes d'asthme/bronchite asthmatique à 6 ans	NS	
			Diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique à 6 ans	NS	
		Distance de l'adresse de naissance/actuelle à la route principale (0-50 / >50 m)	Symptômes d'asthme/bronchite asthmatique à 6 ans	NS	
		Diagnostic d'asthme/bronchite asthmatique à 6 ans	NS		
Lindgren et al., Suède, 2013	6 ans  n=7 898	Modèle de dispersion : NO <sub>x</sub> <b>vie entière</b> ( $\leq 15$ / $15-25$ / $<25$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS	
Lavigne et al., Canada, 2018	6 ans  n=761 172	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> ( $\geq$ $16,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>cumulé jusqu'au diagnostic d'asthme</b>	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS	
		Estimations satellitaires des PM <sub>2.5</sub> ( $\geq 3,3$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>cumulées jusqu'au diagnostic d'asthme</b>	Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	HR=1,00 (1,00-1,01)	
Wang et al., Taiwan, 2016 (cohorte CEAS)	4-7 ans  n=2 661	Mesures des PM <sub>2,5</sub> ( $\geq$ $29,07 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), des PM <sub>10</sub> ( $\geq 48,32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO <sub>2</sub> ( $\geq 43,3$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\geq 0,53$ ppm) et de l'ozone ( $\geq$ $53,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air à <b>proximité de l'école durant la vie entière</b>	<b>Asthme</b>	PM <sub>2,5</sub> : OR=1,45 (1,07- 1,97) PM <sub>10</sub> : OR=1,39 (1,03-1,87) CO : OR=1,36 (1,01-1,83)	
McConnell et al., États-Unis, 2006 (Cohorte CHS)	5-7 ans  n=4 762		Diagnostic d'asthme entre 0 et 5-7 ans	NS	Antécédents parentaux d'asthme (non)
		Modèle de dispersion : NO <sub>x</sub> ( $\geq 16,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile actuel</b>	<b>Asthme</b> à 5-7 ans	OR=1,64 (1,14-2,36)	Antécédents parentaux d'asthme (non), autres symptômes allergiques (non)
			<b>Sifflements</b> à 5-7 ans	OR=1,67 (1,18-2,34)	Antécédents parentaux d'asthme (non), autres symptômes allergiques (non), sexe (Filles)
		Distance de l'adresse du domicile à chaque date de point à la route principale ( $<75$ / $75-150$ / $150-300$ / $>300$ m)	Diagnostic d'asthme entre 0 et 5-7 ans	$<75\text{m}$ : OR=1,29 (1,01-1,66)	Antécédents parentaux d'asthme (non), autres symptômes allergiques (non), sexe (Filles)
		<b>Asthme</b> à 5-7 ans	$75-150\text{m}$ : OR=1,33 (1,02- 1,72) $<75\text{m}$ : OR=1,50 (1,16-1,95)	Antécédents parentaux d'asthme (non), autres symptômes allergiques (non), sexe (Filles)	
		<b>Sifflements</b> à 5-7 ans	$75-150\text{m}$ : OR=1,30 (1,02- 1,66) $<75\text{m}$ : OR=1,40 (1,09-1,78)	Antécédents parentaux d'asthme (non), autres symptômes allergiques (non), sexe (Filles)	

Kim et al., Corée du Sud, 2016	6-7 ans n= 1828	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant l'année actuelle</b>	<b>Asthme</b> à 6-7 ans	NS		
Ranzi et al., Italie, 2014 (Cohorte GASPII)	7 ans n=672	Modèle LUR : NO2 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à chaque date de point</b>	<b>Sifflements</b> entre 0 et 7 ans	NS		
			Prévalence du <b>diagnostic d'asthme</b> de 0 et 7 ans	NS		
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS		
			<b>Sifflements</b> entre 0 et 7 ans	NS		
Brunst et al., États-Unis, 2015 (étude CCAAPS)	7 ans n=617 enfants avec au moins un parent atopique	Modèle LUR : carbone suie (0-0,39 / >0,39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au(x) domicile(s), école(s) et lieu(x) de garde entre 0 et 7 ans</b>	<b>Sifflements transitoires</b>	NS		
			<b>Sifflements tardifs</b>	NS		
			<b>Sifflements persistants</b>	NS		
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS		
LeMasters et al., États-Unis, 2015 (étude CCAAPS)	7 ans n=617 enfants avec au moins un parent atopique	Modèle LUR : carbone suie (0-0,42 / >0,42 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au(x) domicile(s), école(s) et lieu(x) de garde entre 0 et 7 ans</b>	<b>Asthme</b> à 7 ans	OR=1,8 (1,0-3,4)		IMC (normal)
Mölter et al., Europe, 2015 (Projet ESCAPE)	8 ans n=11 973	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM2,5-10 ( $\nearrow$ 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 1 x 10-5 m-1), NO2 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NOx ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à 4 ans et à 8 ans</b>	<b>Asthme</b> à 4 ans et à 8 ans	NS		

Dell et al., Canada, 2014	5-9 ans n=1 493	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> (↗ 6,2 µg/m <sup>3</sup> ) cumulé jusqu'à 5-9 ans	Sifflements	NS	
			Sifflements dans les 12 derniers mois	NS	
			Diagnostic d'asthme	NS	
			Diagnostic d'asthme dans les 12 derniers mois	NS	
		Mesures de NO <sub>2</sub> (↗ 2,4 µg/m <sup>3</sup> ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air cumulées jusqu'à 5-9 ans	Sifflements	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
			Sifflements dans les 12 derniers mois	NS	
			Diagnostic d'asthme	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
			Diagnostic d'asthme dans les 12 derniers mois	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)
	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> (↗ 10,0 µg/m <sup>3</sup> ) actuel	Sifflements	NS		
		Sifflements dans les 12 derniers mois	NS		
		Diagnostic d'asthme	NS		
		Diagnostic d'asthme dans les 12 derniers mois	NS		
	Mesures de NO <sub>2</sub> (↗ 2,3 µg/m <sup>3</sup> ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air actuelles	Sifflements	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)	
		Sifflements dans les 12 derniers mois	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)	
		Diagnostic d'asthme	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)	
		Diagnostic d'asthme dans les 12 derniers mois	NS	Diagnostic d'autres maladies allergiques (oui)	
Distance de l'adresse actuelle à la route principale (0-50 / >50 m)	Sifflements	NS			
	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS			
	Diagnostic d'asthme	NS			
	Diagnostic d'asthme dans les 12 derniers mois	NS			
Distance de l'adresse actuelle à l'autoroute (0-100 / >100 m)	Sifflements	NS			
	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS			
	Diagnostic d'asthme	NS			
	Diagnostic d'asthme dans les 12 derniers mois	NS			
Oftedal et al., Norvège, 2009 (Cohorte OBC)	9-10 ans n=2 329	Modèle de dispersion : NO <sub>2</sub> jusqu'au diagnostic de l'asthme (↗ entre 19,6 et 27,3 µg/m <sup>3</sup> , suivant l'année du diagnostic)	Incidence depuis la naissance du diagnostic d'asthme	NS	

Annesi-Maesano et al., France, 2007 (étude des Six Villes)	10 ans n=5 338	Mesures du NO2 (<médiane / >médiane) et des PM2,5 (<médiane / >médiane) dans la cour de l'école	Sifflements actuels	NS	
			Sifflements atopiques actuels	NO2 : OR=1,61 (1,18-2,18) PM2,5 : OR=1,43 (1,07-1,91)	
			Sifflements non-atopiques actuels	NS	
			Sifflements vie entière	NS	
Hirsch et al., Allemagne, 1999	5-11 ans n=5 421	Mesures du NO2 (> 10 µg/m3), de CO (> 0,2 µg/m3), d'ozone (> 10 µg/m3) et de benzène (> 1 µg/m3) à proximité du domicile	Sifflements actuels	NS	
			Toux matinale actuelle	NO2 : OR=1,22 (1,04-1,44) CO : OR=1,12 (1,01-1,23) benzène : OR=1,15 (1,04-1,27)	Atopie (non)
			Diagnostic d'asthme	NS	Atopie (non)
			Sifflements actuels	NS	
Wjst et al., Allemagne, 1993	9-11 ans n=4 678	Intensité du trafic routier dans le quartier de l'école (0-25 000 / >25 000 véhicules /jour)	Diagnostic d'asthme entre 0 et 9-11 ans	NS	
			Diagnostic d'asthme à 9-11 ans	NS	
			Sifflements récurrents entre 0 et 9-11 ans	OR=1,08 (1,01-1,16)	
			Sifflements actuels	NS	
Cakmak et al., Canada, 2012	9-11 ans n=1 570	Intensité du trafic routier dans un rayon de 200m autour du domicile	Diagnostic d'asthme	NS	
			Sifflements	NS	

Janssen et al., Pays-Bas, 2003	7-12 ans n=2 509	Intensité du trafic de poids lourds à proximité de l'école ( $\nearrow$ 17 136 poids lourds/semaine)	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS		
			Diagnostic d'asthme entre 0 et 7-12 ans	NS		
			Intensité du trafic de voiture à proximité de l'école ( $\nearrow$ 125 257 véhicules/semaine)	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS	
				Diagnostic d'asthme entre 0 et 7-12 ans	NS	
			Distance de l'école à l'autoroute ( $\searrow$ 332 m)	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS	
		Diagnostic d'asthme entre 0 et 7-12 ans	NS			
		Distance du domicile actuel à l'autoroute ( $\searrow$ 998 m)	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS		
			Diagnostic d'asthme entre 0 et 7-12 ans	NS		
		Mesures des PM <sub>2,5</sub> ( $\nearrow$ 7,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 9,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), et NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 17,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) devant les écoles	Sifflements dans les 12 derniers mois	NS		
			Diagnostic d'asthme entre 0 et 7-12 ans	NS		
Shankardass et al., États-Unis, 2009 (Cohorte CHS)	8-12 ans n=2 497	Modèle de dispersion : NOx ( $\nearrow$ 40,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) au domicile durant les 3 dernières années	Incidence depuis l'âge de 5-9 ans du diagnostic d'asthme	HR=1,31 (1,07-1,61)	Niveau d'étude des parents (faible), stress parental (élevé)	
		Modèle de dispersion : NOx ( $\nearrow$ 39,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) au domicile et à l'école durant les 3 dernières années	Incidence depuis l'âge de 5-9 ans du diagnostic d'asthme	HR=1,34 (1,07-1,68)		
McConnell et al., États-Unis, 2010 (Cohorte CHS)	8-12 ans n=2 497	Mesures des PM <sub>2,5</sub> ( $\nearrow$ 17,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), des PM <sub>10</sub> ( $\nearrow$ 43,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 44,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 46,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air durant les 3 dernières années	Incidence depuis l'âge de 5-9 ans du diagnostic d'asthme	NO <sub>2</sub> : HR=1,34 (1,07-1,68)		
		Distance de l'adresse du domicile et de l'école à la route principale, intensité du trafic routier à proximité du domicile et de l'école	Incidence depuis l'âge de 5-9 ans du diagnostic d'asthme	NS		
Yamazaki et al., Japon, 2014	10-12 ans n=10 069	Modèle de dispersion : carbone suie ( $\nearrow$ 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NOx ( $\nearrow$ 1,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) au domicile et à l'école durant les 4 dernières années	Incidence depuis l'âge de 6-9 ans de l'asthme	Carbone suie : OR=1,07 (1,01-1,14)		
		Distance de l'adresse du domicile à une route fortement fréquentée (<50 / $\geq$ 50 m / aucune)	Incidence depuis l'âge de 6-9 ans de l'asthme	NS		

Gruzieva et al., Suède, 2013 (Cohorte BAMSE)	12 ans n=3 633	Modèle de dispersion : PM10 ( $\nearrow$ 7,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et NOx ( $\nearrow$ 46,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>entre chaque date de point</b>	Prévalence/incidence des <b>sifflements</b> entre 0 et 12 ans	NS		
			Prévalence/incidence de l' <b>asthme</b> entre 0 et 12 ans	NS		
Shima et al., Japon, 2002 (Cohorte de la préfecture de Chiba)	12 ans n=4 072	Mesures du NO2 ( $\nearrow$ 45,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et des PM10 ( $\nearrow$ 25,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>devant l'école durant les 6 dernières années</b>	<b>Asthme</b> à 6 ans	NS	NO2 : OR=3,62 (1,11-11,87)	
Gehring et al., Pays-Bas, 2015 (Cohorte PIAMA)	12 ans n= 3 682	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM2,5-10 ( $\nearrow$ 0,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM10 ( $\nearrow$ 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,29 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 8,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile actuel</b>	<b>Symptômes d'asthme</b> entre 0 et 12 ans	PM2,5-10 : OR=1.05 (1.00, 1.11)		
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic d'asthme</b>	NS		
Tétreault et al., Canada, 2016	12 ans n=1 133 938	Modèle LUR : NO2 ( $\nearrow$ 9,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile jusqu'au diagnostic d'asthme</b>	Incidence du <b>diagnostic d'asthme</b> depuis la naissance	HR=1,07 (1,05-1,09)		
			Mesures de l'ozone ( $\nearrow$ 6,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>jusqu'au diagnostic d'asthme</b>	Incidence du <b>diagnostic d'asthme</b> depuis la naissance	HR=1,13 (1,11-1,14)	
			Estimations satellitaires des PM2.5 ( $\nearrow$ 6,53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>jusqu'au diagnostic d'asthme</b>	Incidence du <b>diagnostic d'asthme</b> depuis la naissance	HR=1,32 (1,31-1,33)	
Shima et al., Japon, 2003 (Cohorte de la préfecture de Chiba)	10-13 ans n=2 506	Distance de l'adresse du <b>domicile actuel</b> à la route principale (0-49 / $\geq$ 50 m / aucune route principale à proximité)	Incidence des <b>sifflements</b> depuis l'âge de 6-9 ans	NS		
			Incidence de l' <b>asthme</b> depuis l'âge de 6-9 ans	non présenté	Chez les garçons : 0-49 m : OR=3,77 (1,00-14,16) Chez les filles : NS	
Shima et al., Japon, 2000 (Cohorte de la préfecture de Chiba)	12-13 ans n=1 029	Mesures du NO2 ( $\nearrow$ 18,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>devant l'école durant les 3 dernières années</b>	Incidence des <b>sifflements</b> depuis l'âge de 9-10 ans	OR=1,76 (1,04-3,23)		
			Incidence de l' <b>asthme</b> depuis l'âge de 9-10 ans	OR=2,10 (1,10-4,75)		

			<b>Asthme</b>	NS
		<b>Modèle LUR : NO2 (<math>\nearrow</math> 10 <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>) au domicile actuel</b>	<b>Sifflements transitoires</b>	NS
			<b>Sifflements tardifs</b>	NS
			<b>Sifflements persistants</b>	NS
			<b>Asthme</b>	NS
Rosenlund et al., Italie, 2009	9-14 ans n=1 760	<b>Intensité forte du trafic routier à l'adresse du domicile actuel (rarement/souvent)</b>	<b>Sifflements transitoires</b>	NS
			<b>Sifflements tardifs</b>	NS
			<b>Sifflements persistants</b>	OR=1.84 (1.01, 3.36)
			<b>Asthme</b>	NS
		<b>Distance de l'adresse du domicile actuel à la route principale (0-100 / &gt;100 m)</b>	<b>Sifflements transitoires</b>	NS
			<b>Sifflements tardifs</b>	NS
			<b>Sifflements persistants</b>	NS
			<b>Asthme</b>	NS
Zmirou et al., France, 2003	4-14 ans n= 434	<b>Indice intensité du trafic/distance au lieu de vie, pondéré vie entière (tercile 1 / tercile 2 / tercile 3)</b>	<b>Diagnostic d'asthme</b>	NS

**Annexe 3.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition prénatale et précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de dermatite atopique durant l'enfance.

Référence	Âge et Effectif	Variables d'exposition	Variables sanitaires	Associations	Interactions
Aguilera et al., Espagne, 2013 (Cohorte INMA)	12-18 mois	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et benzène ( $\nearrow$ 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>grossesse</b>	Symptômes évocateurs de dermatite atopique	NS	
	n=2 199	Modèle LUR : NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et benzène ( $\nearrow$ 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>1ère année de vie</b>	Symptômes évocateurs de dermatite atopique	NS	
Brauer et al., Pays-Bas, 2007 (Cohorte PIAMA)	4 ans	Modèle LUR : PM <sub>2,5</sub> ( $\nearrow$ 3,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,58 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 10,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Symptômes évocateurs de dermatite atopique	NS	
	n= 2 588		Diagnostic de dermatite atopique	NS	
Deng et al., Chine, 2016a (étude CCHH)	3-6 ans n= 2598	Mesures des PM <sub>10</sub> ( $\nearrow$ 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	Diagnostic de dermatite atopique	NS	
Deng et al., Chine, 2016b (étude CCHH)	3-6 ans n= 2598	Mesures des PM <sub>10</sub> ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	Diagnostic de dermatite atopique	NO <sub>2</sub> : OR=1,20 (1,02-1,41) (grossesse entière) NO <sub>2</sub> : OR=1,29 (1,11-1,49) (1er trimestre) NO <sub>2</sub> : OR=1,24 (1,05-1,46) (2ème trimestre)	Antécédents parentaux d'allergies (oui), âge de la mère à la naissance ( $\leq$ 30 ans), niveau PCS des parents (élevé), tabagisme au domicile (oui), meubles neufs (oui), moisissures au domicile (non), traces d'humidité au domicile (non)
Kramer et al., Allemagne, 2009 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=2 399	Modèle LUR : carbone suie ( $\nearrow$ 0,5 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Incidence depuis la naissance des <b>symptômes évocateurs de dermatite atopique</b>	NS	
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic de dermatite atopique</b>	NS	
			Distance de l' <b>adresse de naissance à la route principale</b> (0-50 / >50 m)	Incidence depuis la naissance des <b>symptômes évocateurs de dermatite atopique</b>	NS
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic de dermatite atopique</b>	NS	
Kim et al., Corée du Sud, 2016	6-7 ans n= 1828	Mesures des PM <sub>10</sub> ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la première année de vie</b>	Diagnostic de dermatite atopique	NS	
Gehring et al., Pays-Bas, 2010 (Cohorte PIAMA)	8 ans n= 3 863	Modèle LUR : PM <sub>2,5</sub> ( $\nearrow$ 3,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,57 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO <sub>2</sub> ( $\nearrow$ 10,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 8 ans	NS	



**Annexe 4.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition postnatale/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de dermatite atopique durant l'enfance.

Référence	Âge et Effectif	Variables d'exposition	Variables sanitaires	Associations	Interactions
Deng et al., Chine, 2016a (étude CCHH)	3-6 ans n=2 598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la vie entière</b>	<b>Diagnostic de dermatite atopique</b>	NS	
Morgenstern et al., Allemagne, 2008 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=2 495	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,2 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 6,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à chaque date de point</b>	<b>Symptômes de dermatite atopique</b> entre 0 et 6 ans <b>Diagnostic de dermatite atopique</b> entre 0 et 6 ans	NO2 : OR=1,18 (1,00-1,39)	
		Distance de l' <b>adresse de naissance</b> à la route principale (0-50 / >50 m)	<b>Symptômes de dermatite atopique</b> entre 0 et 6 ans <b>Diagnostic de dermatite atopique</b> entre 0 et 6 ans	NS NS	
Kramer et al., Allemagne, 2009 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=1 831	Modèle LUR : carbone suie ( $\nearrow$ 0,5 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>vie entière (adresses de naissance et actuelle combinées)</b>	<b>Symptômes de dermatite atopique</b> à 6 ans <b>Diagnostic de dermatite atopique</b> à 6 ans	NS Carbone suie : OR=1,69 (1,04-2,75)	Antécédents parentaux d'allergies (oui)
		Distance de l' <b>adresse de naissance/actuelle</b> à la route principale (0-50 / >50 m)	<b>Symptômes de dermatite atopique</b> à 6 ans <b>Diagnostic de dermatite atopique</b> à 6 ans	NS NS	Antécédents parentaux d'allergies (oui) Antécédents parentaux d'allergies (oui)
Wang et al., Taiwan, 2016 (cohorte CEAS)	4-7 ans n=2 661	Mesures des PM2,5 ( $\nearrow$ 29,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), des PM10 ( $\nearrow$ 48,32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 43,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 0,53 ppm) et de l'ozone ( $\nearrow$ 53,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>à proximité de l'école durant la vie entière</b>	<b>Dermatite atopique</b>	NS	
Kim et al., Corée du Sud, 2016	6-7 ans n=1 828	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant l'année actuelle</b>	<b>Dermatite atopique</b> à 6-7 ans <b>Diagnostic de dermatite atopique</b> à 6-7 ans	CO : OR=8,11 (1,06-62,12) NS	

Annesi-Maesano et al., France, 2007 (étude des Six Villes)	10 ans n=5 338	Mesures du NO2 (<médiane / >médiane) et des PM2,5 (<médiane / >médiane) dans la cour de l'école	Symptômes évocateurs de dermatite atopique le jour de l'examen	NO2 : OR=2,40 (1,95-2,96) PM2,5 : OR=2,51 (2,06-3,06)	
			Symptômes évocateurs de dermatite atopique durant les 12 derniers mois	NS	
			Symptômes évocateurs de dermatite atopique vie entière	NS	
		Mesures du NO2 (<médiane / >médiane) et des PM2,5 (<médiane / >médiane) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air à l'échelle de la ville	Symptômes évocateurs de dermatite atopique le jour de l'examen	NO2 : OR=1,51 (1,26-1,81) PM2,5 : OR=2,06 (1,69-2,51)	
		Symptômes évocateurs de dermatite atopique durant les 12 derniers mois	NS		
		Symptômes évocateurs de dermatite atopique vie entière	NS		
Janssen et al., Pays-Bas, 2003	7-12 ans n=2 509	Intensité du trafic de poids lourds à proximité de l'école (↗ 17 136 poids lourds/semaine)	Symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois	OR=2,65 (1,20-5,85)	Sensibilisation allergénique (oui)
			Diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 7-12 ans	NS	
		Intensité du trafic de voiture à proximité de l'école (↗ 125 257 véhicules/semaine)	Symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois	NS	
			Diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 7-12 ans	NS	
		Distance de l'école à l'autoroute (↘ 332 m)	Symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois	NS	
			Diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 7-12 ans	NS	
		Distance du domicile actuel à l'autoroute (↘ 998 m)	Symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois	NS	
			Diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 7-12 ans	NS	
	Mesures des PM2,5 (↗ 7,1 µg/m3), carbone suie (↗ 9,3 µg/m3), et NO2 (↗ 17,6 µg/m3) devant les écoles	Symptômes évocateurs de dermatite atopique dans les 12 derniers mois	NS	Sensibilisation allergénique (oui)	
		Diagnostic de dermatite atopique entre 0 et 7-12 ans	NS		

**Annexe 5.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition prénatale et précoce à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostic de rhinite allergique durant l'enfance.

Référence	Âge et Effectif	Variables d'exposition	Variables sanitaires	Associations	Interactions
Morgenstern et al., Allemagne, 2007 (Cohorte GINI/LISA)	2 ans n= 3 129	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,22 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 5,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) au domicile à la naissance	Symptômes évocateurs de rhinite à 1 an	PM2,5 : OR=1,16 (1,01-1,34) Carbone suie : OR=1,30 (1,03-1,65)	
			Symptômes évocateurs de rhinite à 2 ans	PM2,5 : OR=1,19 (1,04-1,36) Carbone suie : OR=1,27 (1,04-1,56)	
		Distance de l'adresse de naissance à la route principale (0-50 / >50 m)	Symptômes évocateurs de rhinite à 1 an	NS	
			Symptômes évocateurs de rhinite à 2 ans	OR=1,24 (1,01-1,51)	
Rancière et al., France, 2017 (Cohorte PARIS)	4 ans n=2 015	Modèle de dispersion : NOx ( $\nearrow$ 26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) au domicile et sur le lieu de garde durant la 1ère année de vie	Symptômes transitoires de rhinite	NS	
			Symptômes tardifs de rhinite	NS	
			Symptômes persistants de rhinite	NS	Sexe (garçons), antécédents parentaux d'allergie (oui), événements familiaux stressants (oui)
Deng et al., Chine, 2016a (étude CCHH)	3-6 ans n=2 598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air durant la grossesse	Diagnostic de rhinite allergique	NO2 : OR=1,59 (1,07-2,37)	
Deng et al., Chine, 2016b (étude CCHH)	3-6 ans n=2 598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air durant la grossesse	Diagnostic de rhinite allergique	NO2 : OR=1,38 (1,03-1,84) (grossesse entière) NO2 : OR=1,36 (1,06-1,75) (3ème trimestre)	Antécédents parentaux d'allergies (oui), niveau PCS des parents (élevé), travaux de rénovation au domicile (oui), moisissures au domicile (oui), traces d'humidité au domicile (oui)
Deng et al., Chine, 2016c (étude CCHH)	3-6 ans n=2 598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air durant la grossesse	Diagnostic de rhinite allergique	NO2 : OR=1,41 (1,05-1,88) (grossesse entière) NO2 : OR=1,40 (1,08-1,82) (3ème trimestre)	Sexe de l'enfant (garçons), traces d'humidité au domicile (oui)
			Diagnostic de rhinite allergique	PM10 : OR=1,54 (1,07-2,21) NO2 : OR=1,36 (1,03-1,78)	Sexe de l'enfant (garçons), antécédents parentaux d'allergies (oui), traces d'humidité au domicile (oui)

Liu et al., Chine, 2016 (étude CCHH)	3-6 ans	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la grossesse</b>	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b>	NO2 : OR=1,73 (1,26-2,38)
	n=3 358	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la 1ère année de vie</b>	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b>	PM10 : OR=1,31 (1,09-1,57) NO2 : OR=1,73 (1,32-2,27)
Kramer et al., Allemagne, 2009 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans	Modèle LUR : carbone suie ( $\nearrow$ 0,5 x 10-5 m-1) et NO2 ( $\nearrow$ 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	Incidence depuis la naissance des <b>symptômes évocateurs de rhinite allergique</b>	NS
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic de rhume des foins</b>	NS
	n=2 399	Distance de l' <b>adresse de naissance</b> à la route principale (0-50 / >50 m)	Incidence depuis la naissance des <b>symptômes évocateurs de rhinite allergique</b>	NS
			Incidence depuis la naissance du <b>diagnostic de rhume des foins</b>	NS
Kim et al., Corée du Sud, 2016	6-7 ans	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la première année de vie</b>	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b>	CO : OR=1,10 (1,03-1,19)
Gehring et al., Pays-Bas, 2010 (Cohorte PIAMA)	8 ans	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 3,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,57 x 10-5 m-1) et NO2 ( $\nearrow$ 10,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b> entre 0 et 8 ans	PM2,5 : OR=1,12 (1,01-1,24) Carbone suie : OR=1,11 (1,01-1,21) NO2 : OR=1,11 (1,01-1,21)
			<b>Diagnostic de rhume des foins</b> entre 0 et 8 ans	NS
Fuertes et al., Allemagne, 2013 (Cohorte GINI/LISA)	10 ans	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 4,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,5 x 10-5 m-1), NO2 ( $\nearrow$ 6,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et ozone ( $\nearrow$ 5,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	<b>Symptômes évocateurs de rhinoconjonctivite</b> entre 0 et 10 ans <b>Diagnostic de rhinite allergique</b> entre 0 et 10 ans	NS PM2,5 : OR=0,75 (0,58-0,96)
Gehring et al., Pays-Bas, 2015 (Cohorte PIAMA)	12 ans	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM2,5-10 ( $\nearrow$ 0,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), PM10 ( $\nearrow$ 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,29 x 10-5 m-1) et NO2 ( $\nearrow$ 8,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à la naissance</b>	<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b> entre 0 et 12 ans	NO2 : OR=1,15 (1,02-1,30)
			<b>Diagnostic de rhume des foins</b> entre 0 et 12 ans	NO2 : OR=1,15 (1,00-1,32)

**Annexe 6.** Descriptions et résultats des études épidémiologiques portant sur l'impact de l'exposition postnatale/vie entière à la pollution atmosphérique d'origine automobile sur les symptômes/diagnostics de rhinite allergique durant l'enfance.

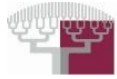
Référence	Âge et Effectif	Variables d'exposition	Variables sanitaires	Associations	Interactions
Deng et al., Chine, 2016a (étude CCHH)	3-6 ans n=2 598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la vie entière</b>	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b>	PM10 : OR=1,78 (1,00-3,19) NO2 : OR=1,51 (1,01-2,27)	
Deng et al., Chine, 2016c (étude CCHH)	3-6 ans n= 2598	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la vie entière</b>	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b>	PM10 : OR=1,58 (1,07-2,33) NO2 : OR=1,41 (1,01-1,97)	Sexe de l'enfant (garçons), traces d'humidité au domicile (oui)
Liu et al., Chine, 2016 (étude CCHH)	3-6 ans n=3 358	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et du NO2 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant la vie entière</b>	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b>	PM10 : OR=1,69 (1,29-2,23) NO2 : OR=1,76 (1,35-2,30)	
Morgenstern et al., Allemagne, 2008 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=2 508	Modèle LUR : PM2,5 ( $\nearrow$ 1,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 0,2 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 6,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>au domicile à chaque date de point</b>	<b>Symptômes évocateurs de rhume des foins</b> entre 0 et 6 ans <b>Diagnostic de rhume des foins</b> entre 0 et 6 ans	NS Carbone suie : OR=1,59 (1,11-2,27)	
		Distance de l' <b>adresse de naissance</b> à la route principale (0-50 / >50 m)	<b>Symptômes évocateurs de rhume des foins</b> entre 0 et 6 ans <b>Diagnostic de rhume des foins</b> entre 0 et 6 ans	NS NS	
Kramer et al., Allemagne, 2009 (Cohorte GINI/LISA)	6 ans n=1 831	Modèle LUR : carbone suie ( $\nearrow$ 0,5 x 10 <sup>-5</sup> m <sup>-1</sup> ) et NO2 ( $\nearrow$ 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>vie entière (adresses de naissance et actuelle combinées)</b>	<b>Symptômes de rhume des foins</b> à 6 ans <b>Diagnostic de rhume des foins</b> à 6 ans	NS NS	
		Distance de l' <b>adresse de naissance/actuelle</b> à la route principale (0-50 / >50 m)	<b>Symptômes de rhume des foins</b> à 6 ans <b>Diagnostic de rhume des foins</b> à 6 ans	NS NS	
Wang et al., Taïwan, 2016 (cohorte CEAS)	4-7 ans n=2 661	Mesures des PM2,5 ( $\nearrow$ 29,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), des PM10 ( $\nearrow$ 48,32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 43,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 0,53 ppm) et de l'ozone ( $\nearrow$ 53,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>à proximité de l'école durant la vie entière</b>	<b>Rhinite allergique</b>	PM2,5 : OR=1,54 (1,03-2,32)	

Kim et al., Corée du Sud, 2016	6-7 ans n=1 828	Mesures des PM10 ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du NO2 ( $\nearrow$ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), du CO ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de l'ozone ( $\nearrow$ 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air <b>durant l'année actuelle</b>	<b>Rhinite allergique</b> à 6-7 ans	NS
Annesi-Maesano et al., France, 2007 (étude des Six Villes)	10 ans n=5 338	Mesures du NO2 (<médiane / >médiane) et des PM2,5 (<médiane / >médiane) <b>dans la cour de l'école</b>	<b>Rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	NS
		Mesures du NO2 (<médiane / >médiane) et des PM2,5 (<médiane / >médiane) par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air à l'échelle de la ville	<b>Rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	NS
			<b>Rhinite allergique</b> vie entière	NS
			<b>Rhinite allergique</b> vie entière	NS
Wjst et al., Allemagne, 1993	9-11 ans n=4 678	Intensité du trafic routier <b>dans le quartier de l'école</b> (0-25 000 / >25 000 véhicules/jour)	<b>Diagnostic de rhinite allergique</b> entre 0 et 9-11 ans	NS
Janssen et al., Pays-Bas, 2003	7-12 ans n=2 509	Intensité du trafic de poids lourds à <b>proximité de l'école</b> ( $\nearrow$ 17 136 poids lourds/semaine)	<b>Symptômes de rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	OR=2,57 (1,00-6,58)
			<b>Diagnostic de rhume des foies</b> entre 0 et 7-12 ans	NS
		Intensité du trafic de voiture à <b>proximité de l'école</b> ( $\nearrow$ 125 257 véhicules/semaine)	<b>Symptômes de rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	NS
			<b>Diagnostic de rhume des foies</b> entre 0 et 7-12 ans	NS
		Distance de l' <b>école</b> à l'autoroute ( $\searrow$ 332 m)	<b>Symptômes de rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	NS
			<b>Diagnostic de rhume des foies</b> entre 0 et 7-12 ans	NS
		Distance du <b>domicile actuel</b> à l'autoroute ( $\searrow$ 998 m)	<b>Symptômes de rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	NS
			<b>Diagnostic de rhume des foies</b> entre 0 et 7-12 ans	NS
	Mesures des PM2,5 ( $\nearrow$ 7,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), carbone suie ( $\nearrow$ 9,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), et NO2 ( $\nearrow$ 17,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <b>devant les écoles</b>	<b>Symptômes de rhinoconjonctivite</b> dans les 12 derniers mois	PM2,5 : OR=2,08 (1,17-3,71) Carbone suie : OR=2,54 (1,15-5,60) NO2 : OR=2,60 (1,38-4,90)	
	<b>Diagnostic de rhume des foies</b> entre 0 et 7-12 ans	PM2,5 : OR=2,28 (1,13-4,57)		

Gehring et al., Pays-Bas, 2015 (Cohorte PIAMA)	12 ans  n= 3 682	Modèle LUR : PM2,5 (↗ 1,2 µg/m3), PM2,5-10 (↗ 0,8 µg/m3), PM10 (↗ 1,2 µg/m3), carbone suie (↗ 0,29 x 10-5 m-1) et NO2 (↗ 8,4 µg/m3) <b>au domicile actuel</b>	<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b> entre 0 et 12 ans	NS
			<b>Diagnostic de rhume des foins</b> entre 0 et 12 ans	NS
Rosenlund et al., Italie, 2009	9-14 ans  n=1 760	Modèle LUR : NO2 (↗ 10 µg/m3) <b>au domicile actuel</b>	<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b> dans les 12 derniers mois	NS
		Intensité forte du trafic routier à l' <b>adresse du domicile actuel</b> (rarement/souvent)	<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b> dans les 12 derniers mois	NS
		Distance de l' <b>adresse du domicile actuel</b> à la route principale (0-100 / >100 m)	<b>Symptômes évocateurs de rhinite</b> dans les 12 derniers mois	NS

**Annexe 7.** Cahier d'observation du bilan clinico-biologique de 8-9 ans





UNIVERSITÉ  
PARIS DESCARTES

Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques  
Santé Publique et Environnement EA 4064  
4, avenue de l'Observatoire  
75270 Paris cedex 06

DÉPARTEMENT DE PARIS



Direction de l'Action Sociale de l'Enfance et de la Santé  
Sous-direction de la Santé  
Bureau de la Santé Environnementale et de l'Hygiène  
15 rue de Chaligny - 75012 Paris  
☎ 01 44 67 21 79 ; Fax 01 43 44 26 19



Centre de l'Asthme et des Allergies

Hôpital d'Enfants  
Armand Trousseau  
26 avenue du Dr A. Netter  
75012 Paris

# « Relations entre mode, cadre de vie, santé respiratoire et allergies chez les enfants de la cohorte PARIS »

## Bilan de santé à 7 ans

# CAHIER D'OBSERVATION



Laboratoire  
Santé Publique  
et Environnement  
EA 4064

Date du bilan \_\_ / \_\_ / 20\_\_

## Identification de l'enfant

Sexe :  M  F

**ETIQUETTE COHORTE**  
(Réservé à la cellule « cohorte »)

Lieu du bilan :

Hôpital Trousseau

Hôpital Necker

## FICHE INFIRMIERE

*Réservé au codage*

### Identification de l'enfant

**N° cohorte Access**

*A remplir par la cellule cohorte*

**N° Mater**

*A remplir par la cellule cohorte*

Coller étiquette laboratoire


Date de naissance : ...../...../20...

--	--	--	--	--	--

Date du bilan : ...../...../20..

--	--	--	--	--	--

Lieu du bilan :  Hôpital Trousseau       Hôpital Necker

--

Sexe :  M       F

--

### ANTHROPOMÉTRIE

Personne ayant effectué les mesures

MA.C    M.G.    P.V.    INF Trousseau    autre

--

Poids | | | , | | kg

Taille | | | | cm

Tour de taille | | | | cm

Tour de hanches | | | | cm

Tour de bras | | | cm

Pli tricipital | | | cm

Pli bicipital | | | cm

Pli subscapulaire | | | cm

Pli supraillaque | | | cm

**TEMPERATURE** (en cas de signes d'appel, sinon ne pas remplir) | | |

--	--

### URINE

Heure du prélèvement urinaire

--	--	--	--	--	--	--	--

Heure de fin du dernier repas

--	--	--	--	--	--	--	--

pH urinaire (avant le déjeuner ou le goûter)

--	--	--

**PRISE DE SANG**

Personne ayant réalisé la prise de sang (initiales)

MA.C  M.G.  P.V.  INF Trousseau  autre

|\_|

Conditions de prélèvement

Anesthésiant

oui  non

|\_|

Heure du prélèvement |\_|\_| h |\_|\_| min

|\_|\_| |\_|\_|

Tubes de prélèvement recueillis (dans l'ordre)

tube sec 1  tube EDTA  tube héparinate de lithium  tube sec 2

|\_| |\_| |\_| |\_|

Problème(s) lors du prélèvement

- aucun
- prélèvement difficile
- refus du (des) parent(s)
- tube(s) pas rempli(s)
- tube(s) cassé(s)
- autre (préciser :.....)

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

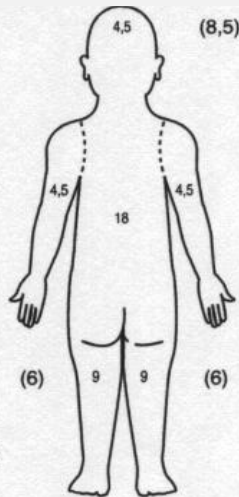
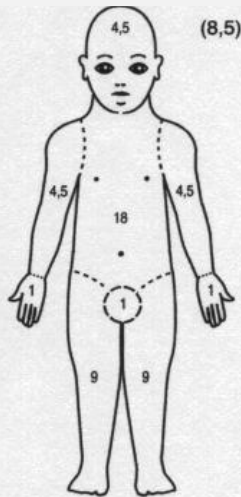
# EXAMEN CLINIQUE

Nom du médecin (initiales) :  S.K.  AM.L.  R.T.  R.E.  B.B.  M.P.

SCORAD renseigné ?  oui  non

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## SCORAD European Task Force Dermatite atopique



Chiffres entre parenthèses  
pour enfants de moins de 2 ans

- Tête face
- Tête dos
- Bras face
- Bras dos
- Tronc face
- Tronc dos
- Pubis
- Jamb. dos
- Jamb. face

CRITERE	INTENSITE	METHODE DE CALCUL
Erythème		<b>CRITÈRES D'INTENSITÉ</b> (surface représentative moyenne) 0 = absent 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère
Oedème/papule		
Lésions suintantes ou croûteuses		
Excoriations		
Lichenification		
Secheresse cutanée*		*La secheresse cutanée est évaluée sur des zones saines

Echelle analogique visuelle (moyenne des 3 derniers jours ou nuits)

Prurit (0 à 10)  0 ..... 10

Perte de sommeil (0 à 10)  0 ..... 10

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### AUSCULTATION normale

Q1. Signe de détresse respiratoire non  oui   
si oui, fréquence respiratoire: \_\_\_\_\_ / min

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Q2  Tirage intercostal ou susternal .....

Diminution du murmure vésiculaire.....

Teinte lilas des ongles ou des lèvres .....

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Q3. Bruits respiratoires modifiés non  oui

- Si oui** Préciser :
- sifflements
  - râles crépitants
  - râles bronchiques
  - autre

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Commentaires (non codés)

-----  
-----

# QUESTIONNAIRE AVANT LES EXAMENS

Réservé au codage

## INFECTION

### Q1. Votre enfant a-t-il eu un épisode infectieux datant de moins de 4 semaines

oui  non

Si oui :

Q1.1. Depuis combien de jours cela s'est-il terminé ? |\_\_|\_\_| jours

Q1.2. S'agissait-il (plusieurs réponses possibles) :

- d'une rhinopharyngite  
 d'une angine  
 d'une otite  
 d'une trachéite / laryngite  
 d'une grippe  
 d'une gastro-entérite  
 d'une cystite  
 d'une autre infection? (préciser :.....)

Q1.2. Reçoit-il actuellement un traitement pour cet épisode ?  oui  non

Q1.2.1. Si oui, le(s)quel(s) ?

- corticoïdes oraux  antibiotique  anti-inflammatoire / antalgique  
 antipyrétique  antitussif  fluidifiant  autre (préciser :.....)

## SYMPTOMES RESPIRATOIRES

### Q2. Votre enfant a-t-il eu des problèmes respiratoires datant de moins de 4 semaines ?

oui  non

Si oui :

Q2.1. Votre enfant a-t-il été réveillé la nuit par une crise d'essoufflement, dans les deux dernières semaines ?

oui  non

Q2.1.1. Combien de fois s'est-il réveillé la nuit pour une crise d'essoufflement ?

|\_\_|\_\_|

Q2.2. Pendant les deux dernières semaines, sa respiration a-t-elle été (cochez une seule case)

- pire que d'habitude  la même que d'habitude  meilleure que d'habitude

Q2.3. Votre enfant a-t-il eu des sifflements dans la poitrine dans les 3 derniers jours ?  oui  non

Q2.4. Votre enfant s'est-il réveillé avec une sensation de gêne respiratoire, dans les 3 derniers jours ?

oui  non

Q2.5. Votre enfant a-t-il été réveillé par une crise d'essoufflement dans les 3 derniers jours ?

oui  non

Q2.6. Votre enfant a-t-il été réveillé par une crise de toux, dans les 3 derniers jours ?

oui  non

Q2.7. Votre enfant a-t-il eu une crise d'asthme dans les 3 derniers jours ?

oui  non

Q2.8. Votre enfant a-t-il eu des symptômes de rhume des foins ou de rhinite allergique dans les 3 derniers jours (nez bouché, nez qui coule clair, éternuements en salve)?

oui  non

Q2.9. Votre enfant a-t-il pris des médicaments pour améliorer sa respiration dans les 3 derniers jours ?

oui  non

Q2.10 Votre enfant a-t-il utilisé un inhalateur dans les 24 dernières heures

oui  non

(listes des médicaments inhalés)?

Si oui :

Q2.10.1 Quel(s) inhalateur(s) et depuis combien d'heures ?

Nom des médicaments Heure de la dernière prise nb de bouffées ou inhalation

.....|\_\_|\_\_|lh |\_\_|\_\_|min

|\_\_|\_\_|

.....|\_\_|\_\_|lh |\_\_|\_\_|min

|\_\_|\_\_|

**Si l'enfant a pris un  $\beta_2$ -mimétique inhalé à courte durée d'action depuis moins de 4h ou un  $\beta_2$ -mimétique inhalé à longue durée d'action, **faire l'examen** et éventuellement reprogrammer un RDV pour un deuxième test.**

Q2.11. Votre enfant a-t-il utilisé d'autres médicaments (pilule, comprimé, gélule, sirop,

oui  non

suppositoire) pour améliorer sa respiration <i>dans les 24 dernières heures ?</i>		
<b>Si oui :</b>	Q2.11.1. Quel(s) médicament(s) et depuis combien d'heures ? .....          h          mn .....          h          mn	 
<b>Si l'enfant a pris, par voie orale un <math>\beta</math>2- mimétique ou de la théophylline faire l'examen et éventuellement reprogrammer un RDV pour un deuxième test.</b>		
<b>Q3. Votre enfant a-t-il pris des antihistaminiques ou des médicaments contre la toux dans le dernier mois comme de la Clarytine, du Zyrtec, ... ?</b> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (Liste des antihistaminiques)?		
<b>Si oui :</b>	Q3.1. Quel(s) médicament(s) et depuis combien de jours ? Nom des médicaments                      Jour de la dernière prise .....               2   0         .....               2   0	 
<b>Si l'enfant a pris un antihistaminique, faire le témoin positif des tests cutanés. S'il est positif, faire les tests, même si l'enfant a pris un anti-histaminique. S'il est négatif, ne pas continuer les tests et éventuellement reprogrammer un RDV.</b>		
<b>Q4. Une personne a-t-elle fumé aujourd'hui en présence de votre enfant ?</b> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
<b>Q5. Votre enfant a-t-il mangé et bu depuis moins d'une heure ?</b> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
<b>Si oui :</b>	Q5.1. Préciser: <input type="checkbox"/> prise alimentaire si oui, quel(s) aliment(s) ?..... <input type="checkbox"/> prise de boisson si oui, quelle(s) boisson(s).....	 

## NO DE L'AIR EXPIRE *(agrafer la feuille de rendu des résultats)*

Réservé au codage

1. Médecin ayant réalisé la mesure du NO :  AM.L.  S.K.  R.T.  B.B.  M.P.  Autre
2. Heure de l'examen : |\_|\_| |h|\_|\_| |mn
3. NO : .....ppb
4. Problème lors de l'examen :  oui  non  
*Lequel (en clair) : .....*

|\_|  
|\_|\_|\_|\_|  
|\_|\_|\_|  
|\_|

## EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

*(agrafer les 2 feuilles imprimées par l'appareil sur les 2 pages suivantes)*

1. Médecin ayant réalisé les EFR :  AM.L.  S.K.  R.T.  B.B.  M.P.  Autre
2. Heure de l'examen |\_|\_| |h|\_|\_| |mn

|\_|  
|\_|\_| |h|\_|\_| |min

**Demander à l'enfant de réaliser au moins 3 manœuvres d'expiration forcée et 8 au maximum.**  
*Si au cours des manœuvres, moins de 2 d'entre elles sont techniquement satisfaisantes, demander au sujet de continuer les manœuvres d'expiration forcée jusqu'à obtenir 2 manœuvres techniquement satisfaisantes. Au-delà de 8 manœuvres, arrêter les mesures.*

### Manœuvres satisfaisantes

*Entourer la manœuvre retenue sur la feuille imprimée par l'appareil*

4. Nombre d'essais rejetés |\_|
5. Problème lors de la réalisation du test  oui  non  
*Si oui, préciser :*
- Problème de qualité du tracé
- Problème de constriction lors de la manœuvre forcée  
(Préciser.....)
- Autre problème (préciser :.....)

|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|

*Administrar 2 bouffées de salbutamol (2x100 µg) et refaire les manœuvres au bout de 20 min.*

### Manœuvres satisfaisantes

*Entourer la manœuvre retenue sur la feuille imprimée par l'appareil*

4. Nombre d'essais rejetés |\_|
5. Problème lors de la réalisation du test  oui  non  
*Si oui, préciser :*
- Problème de qualité du tracé
- Problème de constriction lors de la manœuvre forcée  
(Préciser.....)
- Autre problème (préciser :.....)

|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|

**Coller ou agraffer la feuille des EFR  
anonymisée**



# QUESTIONNAIRE DE SANTE

N° Cohorte Access \_\_\_\_\_ N° Mater \_\_\_\_\_

Réservé au codage

Nom du médecin (initiales) :  R.E.  B.B.  M.P.  Autre

## Le texte qui suit doit être lu tel quel pour ne pas influencer la réponse.

« Je vais vous poser des questions concernant la santé de votre enfant. Les réponses sont confidentielles. Certaines questions sont issues des questionnaires que vous recevez régulièrement depuis la naissance de votre enfant. D'autres ne vous ont encore jamais été posées. Je vous demanderai d'y répondre de façon nette, par oui ou par non. Si une question ne vous paraît pas claire, dites-le moi. »

## POUMON

**Q1. Votre enfant a-t-il déjà eu, à un moment quelconque, une toux sèche la nuit alors qu'il n'avait ni rhume, ni grippe ?**  oui  non

Si oui :

Q1.2. Quel âge avait votre enfant quand cette toux est apparue pour la première fois ? \_\_\_\_\_ an(s)

Q1.3. Votre enfant a-t-il consulté un médecin pour cette toux sèche?  oui  non

Q1.4. Votre enfant a-t-il eu cette toux sèche la nuit durant les 12 derniers mois ?  oui  non

Q1.4.1. Au cours des 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il eu des épisodes de toux sèche?

1 à 3 fois  4 à 11 fois  12 fois ou plus

Q1.4.1.1. Si 12 fois ou plus, était-ce :

1 fois /mois

plus d'1 fois/mois mais moins d'1 fois /semaine

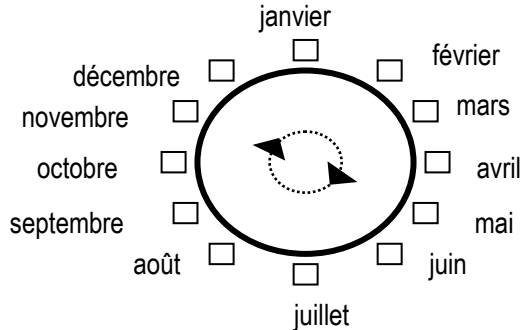
1 ou 2 fois /semaine

plus de 2 fois /semaine mais moins d'1 fois /jour

quotidiennement

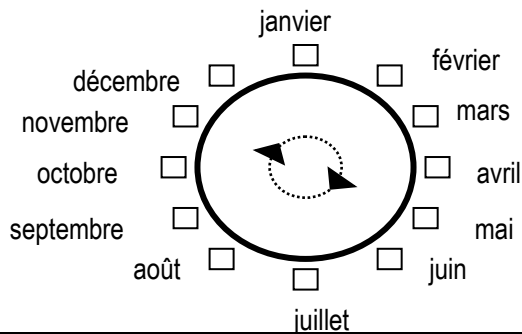
plusieurs fois par jour

Q1.4.2. Durant les 12 derniers mois, à quel mois cette toux sèche est-elle apparue pour la 1<sup>ère</sup> fois ?



Q1.4.3. Durant les 12 derniers mois, cette toux sèche a-t-elle disparu?  oui  non

Q1.4.3.1. Durant les 12 derniers mois, à quel mois cette toux sèche a-t-elle disparu?



**Q2. Votre enfant a-t-il déjà eu, à un moment quelconque, une bronchite sans sifflement ?**

oui  non

Si oui :

Q2.1. Quel âge avait votre enfant quand cette bronchite sans sifflement est apparue pour la 1<sup>ère</sup> fois ? :

\_\_\_\_\_ an(s) \_\_\_\_\_ mois

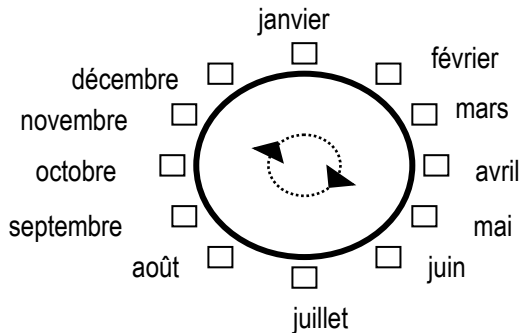
Q2.2. Votre enfant a-t-il consulté un médecin pour cette bronchite sans sifflement?  oui  non

Q2.3. Votre enfant a-t-il eu une bronchite sans sifflement dans les 12 derniers mois?  oui  non

Q2.3.1. Durant les 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il eu une bronchite sans sifflement ?

- 1 à 3 fois  4 à 12 fois  plus de 12 fois

Q2.3.2. Durant les 12 derniers mois, à quel mois la bronchite sans sifflement est-elle apparue pour la 1<sup>ère</sup> fois?



Q3. Votre enfant a-t-il déjà eu, à un moment quelconque, des sifflements dans la poitrine?  oui  non

**Si oui :**

Q3.1. Ces sifflements sont-ils survenus au cours d'une bronchite?

- oui lors de chaque épisode de bronchite  oui parfois  non

Q3.2. Quel âge avait votre enfant quand ces sifflements sont apparus pour la 1<sup>ère</sup> fois?  an(s)  mois

Q3.3. Votre enfant a-t-il consulté un médecin pour ces sifflements dans la poitrine?  oui  non

Q3.4. Votre enfant a-t-il eu des sifflements dans la poitrine dans les 12 derniers mois?  oui  non

**Si oui :**

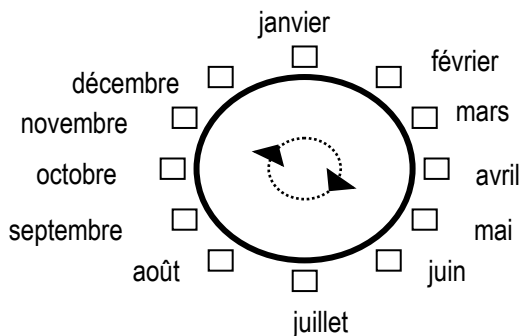
Q3.4.1. Durant les 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il eu des crises de sifflements?

- 1 à 3 fois  4 à 12 fois  plus de 12 fois

Q3.4.1.1. Si plus de 12 fois, était-ce :

- 1 fois /mois  
 plus d'1 fois/mois mais moins d'1 fois /semaine  
 1 ou 2 fois /semaine  
 plus de 2 fois /semaine mais moins d'1 fois /jour  
 quotidiennement

Q3.4.2. Durant les 12 derniers mois, à quel mois les crises de sifflements sont-elles apparues pour la 1<sup>ère</sup> fois ?



Q3.4.3. Durant les 12 derniers mois, combien de fois, en moyenne, ces crises de sifflements l'ont-elles réveillé?

- jamais réveillé(e) avec des sifflements  
 moins d'une nuit par semaine  
 une ou plusieurs nuit(s) par semaine

Q3.4.3'. Durant les 12 derniers mois, est-il arrivé qu'une crise de sifflements ait été suffisamment grave pour l'empêcher de dire plus de 1 ou 2 mots à la suite ?  oui  non

Q3.4.4. Durant les 12 derniers mois, est-il arrivé qu'une crise de sifflements ait gêné ses activités quotidiennes ? (Préciser l'activité .....)

- pas du tout  un peu  modérément  beaucoup

Q3.4.5. Durant les 12 derniers mois, les sifflements dans la poitrine ont-ils été accompagnés d'une crise d'essoufflement ?  oui  non

Q3.4.5.1. Durant les 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il eu des crises d'essoufflement?

- aucune  1 à 3 fois  4 à 12 fois  plus de 12 fois

Q3.4.5.2. Si plus de 12 fois, était-ce :

- 1 fois /mois

- plus d'1 fois/mois mais moins d'1 fois/semaine
- 1 ou 2 fois /semaine
- plus de 2 fois /semaine mais moins d'1 fois /jour
- quotidiennement

**Q3.4.6.** Durant les 12 derniers mois, savez-vous ce qui a déclenché les sifflements de votre enfant?  oui  non

**Q3.4.6.1.** Qu'est-ce qui a déclenché les sifflements? (plusieurs réponses possibles)

- changement de temps
- poussière
- fumée de cigarette
- vêtement de laine
- savon, spray, détergent
- autres (Préciser :.....)
- émanation de gaz
- animaux domestiques
- émotion, stress
- nourriture ou boisson
- odeurs fortes

**Q3.4.7.** Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il déjà eu des sifflements dans la poitrine pendant ou après un effort?  oui  non

**Q3.4.7.1.** Durant les 12 derniers mois, combien de fois votre enfant a-t-il eu des sifflements dans la poitrine pendant ou après un effort?

- 1 à 3 fois
- 4 à 12 fois
- plus de 12 fois

**Q3.4.7.1.1.** Si plus de 12 fois, était-ce :

- 1 fois /mois
- plus d'1 fois/mois mais moins d'1 fois/semaine
- 1 ou 2 fois /semaine
- plus de 2 fois /semaine mais moins d'1 fois /jour
- quotidiennement

**Q4. Votre enfant a-t-il déjà eu des crises d'asthme?**  oui  non

**Si oui :**

**Q4.1.** Combien de fois votre enfant a-t-il eu des crises d'asthme dans les 12 derniers mois :

- 1 à 3 fois
- 4 à 12 fois
- plus de 12 fois

**Q4.2.** Date de la première crise : ...../...../20....

**Q4.3.** Date de la dernière crise : ...../...../20....

**Q4.4.** Entre les crises, la respiration de votre enfant est-elle normale?

**Q5. Dans les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il été gêné à cause de problèmes respiratoires dans ses activités quotidiennes?**

- aucune gêne
- activités diminuées (gêne modérée)
- activités limitées (gêne importante)

**Q6. Dans les 12 derniers mois, votre enfant s'est-il réveillé la nuit à cause de problèmes respiratoires ?**  oui  non

**Si oui :**

**Q6.1.** S'est-il réveillé à cause d'une toux sèche la nuit alors qu'il n'avait ni rhume ni grippe ?  oui  non

**Q6.2.** S'est-il réveillé à cause d'une sensation de gêne respiratoire?  oui  non

**Q6.3.** Combien de fois s'est-il réveillé la nuit à cause de ces problèmes respiratoires dans les 12 derniers mois ?

- ≤ 2 fois /mois
- > 2 fois/mois
- > 1 fois/semaine
- presque toutes les nuits

**Q7. Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il consulté en urgence un médecin pour :**

- Une crise d'asthme si oui, combien de fois.....
- Une bronchite asthmatiforme si oui, combien de fois.....
- Une bronchite si oui, combien de fois.....
- Une pneumonie si oui, combien de fois.....

**Q7'. Votre médecin vous a-t-il déjà dit que votre enfant a de l'asthme ?**  oui  non

# TRAITEMENT – Médicaments Inhalés

**Q8. Avez-vous utilisé pour votre enfant des médicaments inhalés à un moment quelconque depuis sa naissance ? (voir listes de médicaments)**  oui  non

**Si oui :**

**Q8.1.** Comment les avez-vous donnés à votre enfant ?

- en cas de besoin  par cures courtes (jusqu'à 2 semaines)  par cures longues (en continu)

**Q8.2** Avez-vous utilisé des médicaments inhalés pour améliorer la respiration de votre enfant, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?  oui  non

**Si oui :**

**Q8.2.1.** Avez-vous utilisé pour votre enfant des médicaments inhalés des listes suivantes dans les 12 derniers mois ? Cocher la(les) case(s).

**β-2-mimétiques inhalés à courte durée d'action**

- Aucun
- Ventoline 100 µg
- Ventoline solution 1,25
- Ventoline solution 2,5
- Ventoline solution 5
- Asmasal Clickhaler
- Bricanyl Turbuhaler
- Bricanyl sol. 5mg/2 ml
- Autre (préciser.....)
- ne sait pas

**β-2-mimétiques inhalés à longue durée d'action**

- Aucun
- Asmelor Novolizer
- Foradil
- Formoair
- Serevent
- Serevent Diskus
- Autre (préciser.....)
- ne sait pas

**Anticholinergiques inhalés**

- Aucun
- Atrovent enf. sol. 250µg/1 ml
- Atrovent enf. sol. 250µg/2 ml
- Autre
- ne sait pas

**Q8.2.2.** Dans les 3 derniers mois, comment ont-ils été utilisés ?

**β-2-mimétiques inhalés à courte durée d'action**

- en cas de besoin
- par cures courtes
- par cures longues
- pas du tout

**β-2-mimétiques inhalés à longue durée d'action**

- en cas de besoin
- par cures courtes
- par cures longues
- pas du tout

**Anticholinergiques inhalés**

- en cas de besoin
- par cures courtes
- par cures longues
- pas du tout

**Si cure longue :**

**Q8.2.2.1.** Nombre de mois et nombre de jours/mois d'utilisation dans les 3 derniers mois:

**β-2-mimétiques inhalés à courte durée d'action**

□ □ □ □

**β-2-mimétiques inhalés à longue durée d'action**

□ □ □ □

**Anticholinergiques inhalés**

□ □ □ □

**Q8.2.2.2.** Nombre de bouffées / jour dans les 3 derniers mois:

**β-2-mimétiques inhalés à courte durée d'action**

□

**β-2-mimétiques inhalés à longue durée d'action**

□

**Anticholinergiques inhalés**

□

**Q8.2.3.** Ont-ils été utilisés dans les 15 derniers jours ?

oui  non

**Si oui :**

**Béta-2-mimétiques inhalés à courte durée d'action**

Nb bouffées/jour.....□ □ □ □  
et/ou

Nb nébulisations / jour... □ □ □ □

**Béta-2-mimétiques inhalés à longue durée d'action**

Nb bouffées/jour.....□ □ □ □  
et/ou

Nb nébulisations/ jour... □ □ □ □

**Anticholinergiques inhalés**

Nb bouffées/jour.....□ □ □ □  
et/ou

Nb nébulisations/ jour □ □ □ □

# TRAITEMENT – Médicaments Inhalés (suite)

**Q9. Avez-vous utilisé pour votre enfant des corticoïdes inhalés à un moment quelconque depuis sa naissance ?** (voir les 2 listes de corticoïdes)  oui  non

**Si oui :**

**Q9.1. Comment les avez-vous donnés à votre enfant ?**  
 en cas de besoin  par cures courtes (jusqu'à 2 semaines)  par cures longues (en continu)

**Si cure longue :**

Q9.1.1. Age de la première cure :  an(s)    mois  
 Q9.1.2. Nombre de cures au total:   
 Q9.1.3. Nombre de mois de cure pour la 2<sup>ème</sup> année :   
 Q9.1.4. Nombre de mois de cure pour la 3<sup>ème</sup> année :   
 Q9.1.5. Nombre de mois de cure pour la 4<sup>ème</sup> année :   
 Q9.1.6. Nombre de mois de cure pour la 5<sup>ème</sup> année :   
 Q9.1.7. Nombre de mois de cure pour la 6<sup>ème</sup> année :

**Q9.2 Avez-vous utilisé des corticoïdes inhalés pour améliorer la respiration de votre enfant, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?**  oui  non

**Si oui :**

Q9.2 .1. Nom et dosage	Nb de jours/mois	Nb de mois	Nb bouffées/jour
.....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

**Q9.3. Avez-vous donné des corticoïdes inhalés à votre enfant depuis moins de 3 mois?**  oui  non

**Si oui :**

Q9.3 .1. Nom et dosage	Nb de jours/mois	Nb de mois	Nb bouffées/jour
.....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

**Q9.4. Avez-vous donné des corticoïdes inhalés à votre enfant depuis moins de 15 jours?**  oui  non

Nb bouffées/jour..... et /ou Nb nébulisations / jour...

# TRAITEMENT –Médicaments par voie orale

**Q10. Avez-vous utilisé pour votre enfant des corticoïdes oraux pour améliorer sa respiration à un moment quelconque depuis sa naissance ?**  oui  non  
 (voir la liste de corticoïdes)

**Si oui :** **Q10.1. Comment les avez-vous donnés à votre enfant ?**  
 en cas de besoin  par cures courtes (< 6 jours)  par cures longues (≥ 6 jours)

**Q10.2. Nombres de traitements par corticoïdes oraux depuis la naissance?**

**Q10.3. Avez-vous utilisé pour votre enfant des corticoïdes oraux pour améliorer sa respiration (asthme, bronchite sifflante) au cours des 12 derniers mois? (voir la liste de corticoïdes)**  oui  non

**Si oui :**

Q10.3.1. Nom et dosage	Nb de jours/mois	Nb de mois	Nb d'unités/jour
.....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
.....	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

**Q10.3.2. Nombres de traitements par corticoïdes oraux au cours des 12 derniers mois?**

# TRAITEMENT –Médicaments par voie orale (suite)

**Q11. Avez-vous utilisé pour votre enfant les médicaments par voie orale suivants pour améliorer sa respiration dans les 12 derniers mois?** (voir liste des médicaments)  oui  non

**Si oui :**

Q11.1. Date du début du traitement : ...../...../200....

Nom ou DCI	Posologie	Durée
<input type="checkbox"/> montelukast (Singulair®)	_ _ _ _  unités /j	_ _ _ _  mois
<input type="checkbox"/> terbutaline	_ _ _ _  unités /j	_ _ _ _  mois
<input type="checkbox"/> théophylline	_ _ _ _  unités /j	_ _ _ _  mois
<input type="checkbox"/> Santaherba®	_ _ _ _  unités /j	_ _ _ _  mois

Q11. 2. Dans les **12 derniers mois**, comment les avez-vous donnés à votre enfant ?  
 en cas de besoin  par cures courtes  par cures longues

**Si cure longue :**

Q11.2.1. Nombre de jours /mois : .....

Q11.2.2. Nombre de comprimés ou gouttes /jour .....

Q11.3. En avez-vous donné dans les **3 derniers mois** ?  oui  non

Q11.3.1. Nombre de jours /mois : .....

Q11.3.2. Nombre de comprimés ou gouttes / jour .....

Q11.4. En avez-vous donné dans les **15 derniers jours** ?  oui  non

Q11.4.1. Nombre de jours sur les 15 : .....

Q11.4.2. Nombre de comprimés ou gouttes / jour .....

**Pour les enfants asthmatiques avec traitement de fond  
poser les questions Q12.1 à Q12.5 et faire effectuer le test de contrôle de  
l'Asthme par le parent et l'enfant**

## SYMPTOMES ACTUELS

Q12. 1. **Actuellement**, votre enfant présente-t-il des problèmes respiratoires diurnes (crises d'asthme, sifflements, gênes respiratoires, toux sèche)?

- oui, > 2 fois par semaine
- oui, ≤ 2 fois par semaine
- non

Q12.2. **Actuellement**, votre enfant présente-t-il des problèmes respiratoires nocturnes (crises d'asthme, sifflements, gênes respiratoires, toux sèche)?

- oui, > 2 fois par semaine
- oui, ≤ 2 fois par semaine
- non

Q12.3. **Actuellement**, votre enfant est-t-il gêné à cause de problèmes respiratoires (crise d'asthme, sifflement, gêne respiratoire, toux sèche répétitive) dans ses activités quotidiennes?

- aucune gêne  activités diminuées (gêne modérée)
- activités limitées (gêne importante)

Q12.4. **Actuellement**, à quelle fréquence votre enfant a-t-il besoin d'utiliser son inhalateur de bronchodilatateur pour soulager une crise ?

- oui, > 2 fois par semaine
- oui, ≤ 2 fois par semaine
- non

Q12.5. Votre enfant a-t-il manqué l'école à cause de son asthme au cours **des 12 derniers mois** ?  oui  non

Q12.5.1. A-t-il manqué l'école au cours du dernier mois (4 dernières semaines) ?  oui  non

# Test de Contrôle de l'Asthme\*

Test réservé aux enfants asthmatiques de 4 à 11 ans.

FAITES CE TEST AVEC VOTRE ENFANT PUIS  
DISCUTEZ DES RÉSULTATS AVEC VOTRE MÉDECIN

Date : .....

Nom du patient : .....

Demandez à **votre enfant** de répondre aux 4 questions suivantes (en l'aidant si besoin mais sans l'influencer). Inscrivez le chiffre correspondant à chaque réponse dans la case prévue à cet effet.

Score

Comment va ton asthme aujourd'hui ?	<b>0</b> Très mal	<b>1</b> Mal	<b>2</b> Bien	<b>3</b> Très bien	<input type="text"/>
Est-ce que ton asthme est un problème quand tu cours, quand tu fais de la gymnastique ou quand tu fais du sport ?	<b>0</b> C'est un gros problème, je ne peux pas faire ce que je veux.	<b>1</b> C'est un problème et je n'aime pas ça.	<b>2</b> C'est un petit problème, mais ça va.	<b>3</b> Ce n'est pas un problème.	<input type="text"/>
Est-ce que tu tousses à cause de ton asthme ?	<b>0</b> Oui, tout le temps.	<b>1</b> Oui, la plupart du temps.	<b>2</b> Oui, parfois.	<b>3</b> Non, jamais.	<input type="text"/>
Est-ce que tu te réveilles pendant la nuit à cause de ton asthme ?	<b>0</b> Oui, tout le temps.	<b>1</b> Oui, la plupart du temps.	<b>2</b> Oui, parfois.	<b>3</b> Non, jamais.	<input type="text"/>

Veillez répondre **seul(e)** aux 3 questions suivantes (sans vous laisser influencer par les réponses de votre enfant aux questions précédentes).

Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu des symptômes d'asthme dans la journée ?	<b>5</b> Aucun	<b>4</b> Entre 1 et 3 jours	<b>3</b> Entre 4 et 10 jours	<b>2</b> Entre 11 et 18 jours	<b>1</b> Entre 19 et 24 jours	<b>0</b> Tous les jours	<input type="text"/>
Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu une respiration sifflante dans la journée à cause de son asthme ?	<b>5</b> Aucun	<b>4</b> Entre 1 et 3 jours	<b>3</b> Entre 4 et 10 jours	<b>2</b> Entre 11 et 18 jours	<b>1</b> Entre 19 et 24 jours	<b>0</b> Tous les jours	<input type="text"/>
Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant s'est-il réveillé pendant la nuit à cause de son asthme ?	<b>5</b> Aucun	<b>4</b> Entre 1 et 3 jours	<b>3</b> Entre 4 et 10 jours	<b>2</b> Entre 11 et 18 jours	<b>1</b> Entre 19 et 24 jours	<b>0</b> Tous les jours	<input type="text"/>

Additionnez les points pour obtenir le score total.

Score total

Si le score de votre enfant est inférieur à 20, son asthme n'est peut-être pas aussi bien contrôlé qu'il pourrait l'être. Prenez rendez-vous avec votre médecin pour discuter des résultats du Test de Contrôle de l'Asthme de votre enfant.

\* Childhood Asthma Control Test.

## TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

**Q13. Votre enfant a-t-il pris des antibiotiques dans les 12 derniers mois ?**  oui  non

**Si oui :** Q13.1. Nombre de cures sur les 12 derniers mois : |\_|\_|

Q13.2. Date du traitement	Nom de l'antibiotique	Posologie	Durée
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j

**Q13.3. Votre enfant a-t-il pris des antibiotiques dans les 4 dernières semaines ?**  oui  non

**Si oui :** Q13.3.1. Nombre de cures sur les 4 dernières semaines : |\_|\_|

Date du traitement	Nom de l'antibiotique	Posologie	Durée
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j
_ _ / _ _ / _ _	.....	_ _ _ _  unités /j	_ _  j

**Commentaires (non codés)**



## VACCINATIONS

**Q14. Votre enfant a-t-il été vacciné dans les 12 derniers mois ?**  oui  non

**Si oui :**

Q14.1. Nombre de vaccin sur les 12 derniers mois : |\_|\_|

Q14.2. Date du vaccin      Nom du vaccin      Spécialité

Date du vaccin	Nom du vaccin	Spécialité
_ _ / _ _ / _ _	.....	.....
_ _ / _ _ / _ _	.....	.....
_ _ / _ _ / _ _	.....	.....
_ _ / _ _ / _ _	.....	.....

## VITAMINE D

(Zymafluor®, Zymaduo®, Dédrogyl®)

**Q15. Votre enfant a-t-il pris de la vitamine D depuis sa naissance ?**  oui  non

**Si oui :**

Q15.1. Lui en avez-vous donnée au cours de :

- |  |   |                                      |
|--|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> sa 1 <sup>ère</sup> année ? | <input type="checkbox"/> gouttes en continu | <input type="checkbox"/> dose unique |
| <input type="checkbox"/> sa 2 <sup>ème</sup> année ? | <input type="checkbox"/> gouttes en continu | <input type="checkbox"/> dose unique |
| <input type="checkbox"/> sa 3 <sup>ème</sup> année ? | <input type="checkbox"/> gouttes en continu | <input type="checkbox"/> dose unique |
| <input type="checkbox"/> sa 4 <sup>ème</sup> année ? | <input type="checkbox"/> gouttes en continu | <input type="checkbox"/> dose unique |
| <input type="checkbox"/> sa 5 <sup>ème</sup> année ? | <input type="checkbox"/> gouttes en continu | <input type="checkbox"/> dose unique |
| <input type="checkbox"/> sa 6 <sup>ème</sup> année ? | <input type="checkbox"/> gouttes en continu | <input type="checkbox"/> dose unique |

**Q16. Votre enfant a-t-il pris de la vitamine D dans les 12 derniers mois ?**  oui  non

**Si oui :**

Q15.1. Sous quelle forme ? :  gouttes en continu  dose unique

**Q17. La maman a-t-elle pris de la vitamine D lors de sa grossesse?**

- oui  
 non  
 ne sait pas

**Commentaires (non codés)**

# PEAU

**Q18. Votre enfant a-t-il tendance à avoir de façon durable une peau sèche et qui démange ?**

oui  non

**Q19. Votre enfant a-t-il déjà eu sur la peau une éruption de plaques rouges, des boutons qui démangent et qui apparaissent et disparaissent par intermittence sur une période d'au moins 6 mois ?**

oui  non

**Si oui :**

**Q19.1.** Cette éruption qui démange a-t-elle, à un moment quelconque, touché l'une de ces zones : les plis des coudes, derrière les genoux, en avant des chevilles, les fesses, autour du cou, autour des yeux ou des oreilles ?

oui  non

**Q19.2.** A quel âge cette éruption est-elle apparue pour la première fois ?.....ans

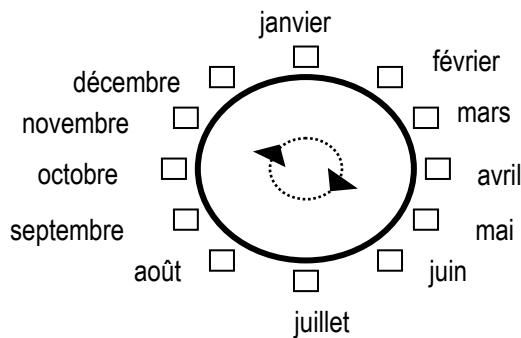
**Q19.2'.** Votre enfant a-t-il eu cette éruption qui démange à un moment quelconque durant les 12 derniers mois ?

oui  non

**Q19.2''.** Durant les 12 derniers mois, cette éruption qui démange a-t-elle, à un moment quelconque, touché l'une de ces zones : les plis des coudes, derrière les genoux, en avant des chevilles, les fesses, autour du cou, autour des yeux ou des oreilles ?

oui  non

**Q19.2'''.** Pendant lequel ou lesquels de ces 12 derniers mois cette éruption qui démange est-elle apparue ? (plusieurs réponses possibles)



Jan   
Fev   
Mars   
Avr   
Mai   
Juin   
Juil   
Août   
Sept   
Oct   
Nov   
Dec

**Q19.3.** Durant les 12 derniers mois, cette éruption qui démange a-t-elle complètement disparu à un moment quelconque ?

oui  non

**Q19.4** Durant les 12 derniers mois, combien de fois cette éruption qui démange l'a-t-elle empêché de dormir ?

- jamais durant les 12 derniers mois
- moins d'une nuit par semaine
- plusieurs nuits par semaine

**Q19.5.** Votre enfant a-t-il été traité pour ces problèmes de peau ?

oui  non

**Si oui :**

**Q19.5.1.** Avez-vous utilisé pour votre enfant des médicaments pour la peau (tube de crème, pommade) dans la liste ci-dessous?

- Betneval®/ Celestoderme-Relais®/ Diprosone®
- Locapred®/ Locatop® / Tridesonit®
- Nerisone®/ Nerisalic®
- Etopic®
- Ultralan®
- Alkocortanbioform®
- Flixovate®
- Efficort®/Hydracort®/Locoid®
- Autre (préciser:.....)
- ne sait pas

**Q19.5.2.** Combien de tube par mois ?

|\_|\_|

**Q19.5.3.** Nombre de poussées/mois

|\_|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

|\_|

**Q20.** Votre enfant a-t-il **déjà** eu de l'eczéma ?

oui  non

|\_|

**Q20'.** Votre médecin vous a-t-il déjà dit que votre enfant a de l'eczéma ?

oui  non

|\_|

**Commentaires (non codés)**

# NEZ

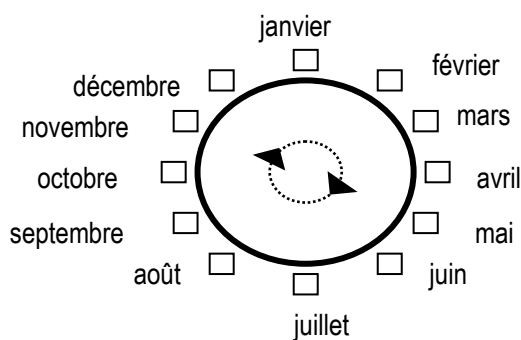
**Q21. Durant les 12 derniers mois, alors qu'il n'avait ni rhume, ni rhinopharyngite, ni grippe, votre enfant a-t-il déjà eu des problèmes de nez :**  oui  non

**Q21.1.** Durant les 12 derniers mois, quels types de problèmes de nez a eu votre enfant :

- des éternuements en salve
- le nez qui coule « clair » comme de l'eau pendant de longues périodes
- le nez bouché

**Q21.2.** Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez étaient-ils accompagnés de larmoiement c.a.d de pleurs et de démangeaisons, autrement dit d'envie de se gratter les yeux ?  oui  non

**Q21.3.** Pendant lequel ou lesquels de ces 12 derniers mois votre enfant a-t-il eu ces problèmes de nez ? (plusieurs réponses possibles)



**Q21.4.** Durant les 12 derniers mois, ces problèmes de nez ont-ils gêné les activités quotidiennes de votre enfant ?

- pas du tout
  - un peu
  - modérément
  - beaucoup
- (Préciser l'activité .....)

**Q21.5.** Quels facteurs déclenchent ou augmentent habituellement ces problèmes de nez ?

- acariens ou poussière de maison
- pollens
- animaux
- autre (préciser.....)
- ne sait pas

**Q22. Votre enfant a-t-il déjà eu une rhinite allergique ?**  oui  non

**Q22'. Votre médecin vous a-t-il déjà dit que votre enfant a un rhume des foins ?**

oui  non

Commentaires (non codés)

# ATOPIE

**Q23. Pensez-vous que votre enfant est allergique ?**  oui  non

|\_|

**Q24. Un bilan médical a-t-il déjà été fait pour savoir si votre enfant était allergique (tests cutanés, dosage des IgE,...)?**  oui  non

|\_|

**Si oui :**

**Q24.1. Quels tests ont été faits :**

- Tests cutanés  faits  non faits
- IgE spécifiques (RAST)  faits  non faits
- Autre (préciser :.....)

|\_|  
|\_|  
|\_|

**Q24.1.1. Quel(s) allergène(s) étaient positifs :**

- acariens
- pollens
- chats
- moisissures
- autres (préciser.....)
- ne sait pas
- Phadiatop  positif  négatif  non faits
- Trophatop  positif  négatif  non faits

|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|  
|\_|

**Q25. Est-ce qu'un médecin vous a déjà dit que votre enfant est ou était allergique (même en l'absence de tests cutanés, dosage d'IgE,... ?)**  oui  non

|\_|

**Si oui :**

**Q25.1. Votre enfant a-t-il déjà été désensibilisé?**  oui  non

|\_|

**Q25.1.1. Préciser l'allergène ainsi que la durée de la désensibilisation :**

Allergène(s)	Durée de désensibilisation (en années)
.....	_
.....	_
.....	_
.....	_

\_		\_
\_		\_
\_		\_
\_		\_

**Q26. Est-ce qu'un ou plusieurs membres de la famille de votre enfant souffrent d'asthme, d'eczéma ou de rhinite allergique?**  oui  non

|\_|

**Q26.1. Remplir le tableau suivant (mettre des croix)**

	Asthme	Eczéma	Rhinite allergique
Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frères	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soeurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\_		\_		\_
\_		\_		\_
\_		\_		\_
\_		\_		\_

Rem : ne pas tenir compte des demi-frères, demi-sœurs, grands-parents, oncles et tantes

**Commentaires (non codés)**

## TRAITEMENT - Médicaments pour la rhinite

**Q27. Avez-vous donné à votre enfant des médicaments de la liste suivante pour soigner des troubles du nez dans les 12 derniers mois ?**

- aucun
- Avamys, Flixonase (fluticasone)
- Beclorhino, Rhinomaxil, beconase (béclométasone)
- Nasacort (triamcinolone)
- Nasalide (flunisolide)
- Nasonex (mométasone)
- Pivalone (tixocortol)
- Rhinaaxia (Acide N-acétylaspartylglutamique)
- Rhinocort (budésonide)
- Lomusol (cromoglycate de sodium)

**Q28. Avez-vous utilisé des pilules, gélules ou comprimés, médicaments (autres que par voie nasale) pour soigner des troubles du nez dans les 12 derniers mois parmi les médicaments suivants ?**  oui  non

**Si oui :**

Q28.1. Préciser le nom du médicament (Cocher la(les) case(s)):

### DCI

- alimémazine
- azélastine
- bromphéniramine
- buclizine®
- carbinoxamine
- cétirizine
- cyproheptadine
- desloratadine
- dexchlorphéniramine
- hydroxyzine
- lévocétirizine
- loratadine
- méquitazine
- oxatomide
- phéniramine
- pimétixène
- prométhazine

### nom commercial

- Théralène®
- Allergodil®
- Dimégan®
- Aphilan®
- Allergefon®
- Virlix® Zyrtec® buvable Actifed®allergie
- Périactine®
- Aerius® sirop
- Polaramine®
- Atarax®
- Xyzall®
- Clarytine®
- Primalan® Quitadrill®
- Tinset®
- Fervex® Enfant
- Calmixène®
- Fluisédal® Phénergan®
- Rhinathiol prométhazine®

# TRAITEMENT – Médecine complémentaire & alternative

**Q29. Avez-vous eu recours à une médecine ou une technique complémentaire ou alternative (telle qu'homéopathie, aromathérapie, phytothérapie, acupuncture...) pour améliorer la respiration de votre enfant dans les 12 derniers mois ?**

oui  non |\_\_|

**Si oui :**

Q29.1. Comment les avez-vous donné :	Dans les 12 derniers mois	Nb de cures / 12 mois	Dans les 3 derniers mois ?	Nb de cures / 3 mois	
<input type="checkbox"/> homéopathie	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> acupuncture	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> phytothérapie	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> ostéopathie	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> aromathérapie	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> autres (Précisez : .....)	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	<input type="checkbox"/> par cures courtes <input type="checkbox"/> par cures longues	_ _   _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _

# TRAITEMENT – Hospitalisation

**Q30. Votre enfant a-t-il vu un médecin pour une bronchiolite, bronchite sifflante ou crise d'asthme?**

oui  non |\_\_|

**Si oui :**

- Q30.1.** A-t-il vu un médecin pour une bronchiolite, bronchite sifflante ou crise d'asthme dans les 12 derniers mois ?  oui  non |\_\_|
- Q30.1.1.** A-t-il vu un médecin généraliste ou un pédiatre?  oui  non |\_\_|
- Q30.1.2.** A-t-il vu un médecin spécialiste pneumo-pédiatre ou allergologue?  oui  non |\_\_|
- Q30.1.3.** A-t-il des rendez-vous réguliers avec un médecin pour de l'asthme  oui  non |\_\_|

**Q31. Votre enfant est-il allé, à un moment quelconque dans sa vie, aux urgences, dans un hôpital ou une clinique, pour une bronchiolite, bronchite sifflante ou crise d'asthme?**

oui  non |\_\_|

**Si oui :**

- Q31.1.** A quel âge la première fois?.....|\_|\_| ans |\_|\_| mois |\_\_|\_|\_|\_|\_|
- Q31.2.** Est-il allé aux urgences, dans un hôpital, pour une bronchiolite, bronchite sifflante ou crise d'asthme dans les 12 derniers mois ?  oui  non |\_\_|
- Q31.3.** Combien de fois dans les 12 derniers mois?..... |\_|\_| |\_\_|\_|\_|\_|\_|

**Q32. Votre enfant a-t-il été hospitalisé pour une bronchiolite, bronchite sifflante ou crise d'asthme dans sa vie?**

oui  non |\_\_|

**Si oui :**

- Q32.1.** A quel âge la première fois ?.....|\_|\_| ans |\_|\_| mois |\_\_|\_|\_|\_|\_|
- Q32.2.** Combien de fois ?..... |\_|\_|\_| fois |\_\_|\_|\_|\_|\_|
- Q32.3.** Combien de nuits a-t-il passé au total à l'hôpital dans les 12 derniers mois ? |\_|\_|\_| nuits |\_\_|\_|\_|\_|\_|
- Q32.4.** Votre enfant est-il allé en hôpital de jour pour faire des explorations pour asthme et/ou allergie ?  oui  non |\_\_|

## SANTE DIGESTIVE

**Q33. Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il déjà eu des troubles digestifs**

oui  non

||

**Si oui :**

**Q33.1.** Durant les 12 derniers mois, quels types de problèmes digestifs a eu votre enfant : Nombre d'épisodes

- |   |  |  |  |  |      |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|------|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> douleurs abdominales .....                       |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> diarrhée .....                                   |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> selles défaites (selles non moulées) .....       |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> selles malodorantes .....                        |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> alternances de diarrhée et de constipation ..... |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> ballonnements .....                              |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> gaz .....  |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> spasmes et crampes .....                         |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> mauvaise haleine .....                           |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> langue chargée .....                             |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> autre(s) (précisez .....                         |  |  |  |  | fois |  |  |  |  |

## INFECTION

**Q34. Durant les 12 derniers mois, votre enfant a-t-il déjà eu des infections:**

oui  non

||

**Si oui :**

**Q34.1.** Durant les 12 derniers mois, quels types d'infections a eu votre enfant : Nombre d'épisodes

- |  |  |  |  |      |  |  |  |  |
|--|--|--|--|------|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> otites .....                      |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> sinusites .....                   |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> rhinites infectieuses .....       |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> pharyngites... ..                 |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> laryngites .....                  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> trachéites .....                  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> bronchites .....                  |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> cystites .....                    |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> infection ou abcès dentaire ..... |  |  |  | fois |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> autres (préciser : .....          |  |  |  | fois |  |  |  |  |

## SANTE BUCCO-DENTAIRE

**Q35. Le nombre de dents de votre enfant est-il normal pour son âge?  oui  non**

||

**Q36. Votre enfant est-il déjà allé chez le dentiste pour des problèmes dentaires ?**

oui  non

||

**Si oui :**

**Q36.1.** Votre enfant est-il allé chez le dentiste pour des problèmes dentaires dans les 12 derniers mois ? .....

oui  non

||

**Q36.1.1** Etait-ce pour :

faire un bilan régulier?  un accident ?  des soins?

||

**Q36.2.** Votre enfant a-t-il déjà eu des caries dentaires? .....

oui  non

||

**Q36.2.1.** Votre enfant a-t-il reçu des soins pour des caries dentaires?  oui  non

||

**Q36.2.1.1.** Nombre de dents arrachés pour cause de carie ? .....

||

||

**Q36.2.1.2.** Nombre d'obturations (plombages ou résines)?

obturation en résine .....

||

||

obturation en plombage (amalgames gris sur les dents) .....

||

||

**Q36.2.1.3.** Votre enfant a-t-il eu des soins concernant ces plombages (soins, pose, dépose) au cours des 7 derniers jours ?

oui  non

||



# TESTS CUTANES ALLERGOLOGIQUES

1. Infirmière ayant réalisé les tests :  MA.C.  M.G.  P.V.  Autre..... | |

2. Heure de l'examen..... | | h | | min

Coller les rubans adhésifs transparents.

3. Médecin ayant lu les tests :  AM.L.  S.K.  R.T.  R.E.  B.B.  M.P. | |

## BRAS DOMINANT

<b>T+</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _		<b>Armoise</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _
<b>T-</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _		<b>Blé</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _
<b>Acarien D pتر</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _		<b>Bouleau</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _
<b>Moisissure (Alternaria)</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _		<b>Blatte</b> 1 <sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2 <sup>e</sup> diam  _ _ / _ _

## BRAS NON DOMINANT

<p><b>Chat</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>		
<p><b>Chien</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>		
<p><b>Acarien D far</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>		
<p><b>Poisson (Morue)</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>		
		<p><b>5 Graminées</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>
		<p><b>Œuf</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>
		<p><b>Arachide</b> 1<sup>er</sup> diam  _ _ / _ _  2<sup>e</sup> diam  _ _ / _ _ </p>

# FICHE LABORATOIRE

Réservé au codage

**Identification de l'enfant**

**N° cohorte Access**

*A remplir par la cellule cohorte*

Coller étiquette labo

**N° Mater**

*A remplir par la cellule cohorte*


**Technicien ayant traité les prélèvements Initiales.....**

*(Cocher la case lorsque le problème est survenu)*

**SANG**

**Tube                      Centrifugation                      Recueil (volume)**

Sérum 1                       Casse                       < 3,5 mL

Hémolyse

EDTA                       Casse                       < 5 mL

Hémolyse

Héparine                       Casse                       < 5 mL

Hémolyse

Sérum 2                       Casse                       < 3,5 mL

Hémolyse

**1ère Centrifugation à +4°C**                       oui     non

**2ème Centrifugation à +4°C**                       oui     non

--	--	--

--	--	--

--

--	--	--

--

--	--	--

--

--	--	--

--

--

--

--

**ALIQUOTS**

**Rangement des échantillons**

*(cocher les cryotubes réalisés)*

Sérum IgE (2 mL)

Sérum (0,5 mL)

Plasma héparine (0,5 mL)

Plasma EDTA (0,5 mL)

Tube sang total (0,4 mL)

*Merci de remplir  
directement les cases  
dans la zone grisée*



O/N    n°boîte                      places

|\_| |IGE| |\_| |place| |\_| |

|\_| |E7| |\_| |de| |\_| |à| |\_| |

|\_| |E7| |\_| |de| |\_| |à| |\_| |

|\_| |E7| |\_| |de| |\_| |à| |\_| |

|\_| |E7| |\_| |place| |\_| |

--

**Changement par rapport au protocole**                       oui     non

Si oui, préciser :.....

**URINE**

**ALIQUOTS**

**Rangement des échantillons**

*(cocher les tubes réalisés)*

tubes urines

*Merci de remplir  
directement les cases  
dans la zone grisée*



O/N    n°boîte                      places

|\_| |U| |\_| |de| |\_| |à| |\_| |

Commentaires (non codés):

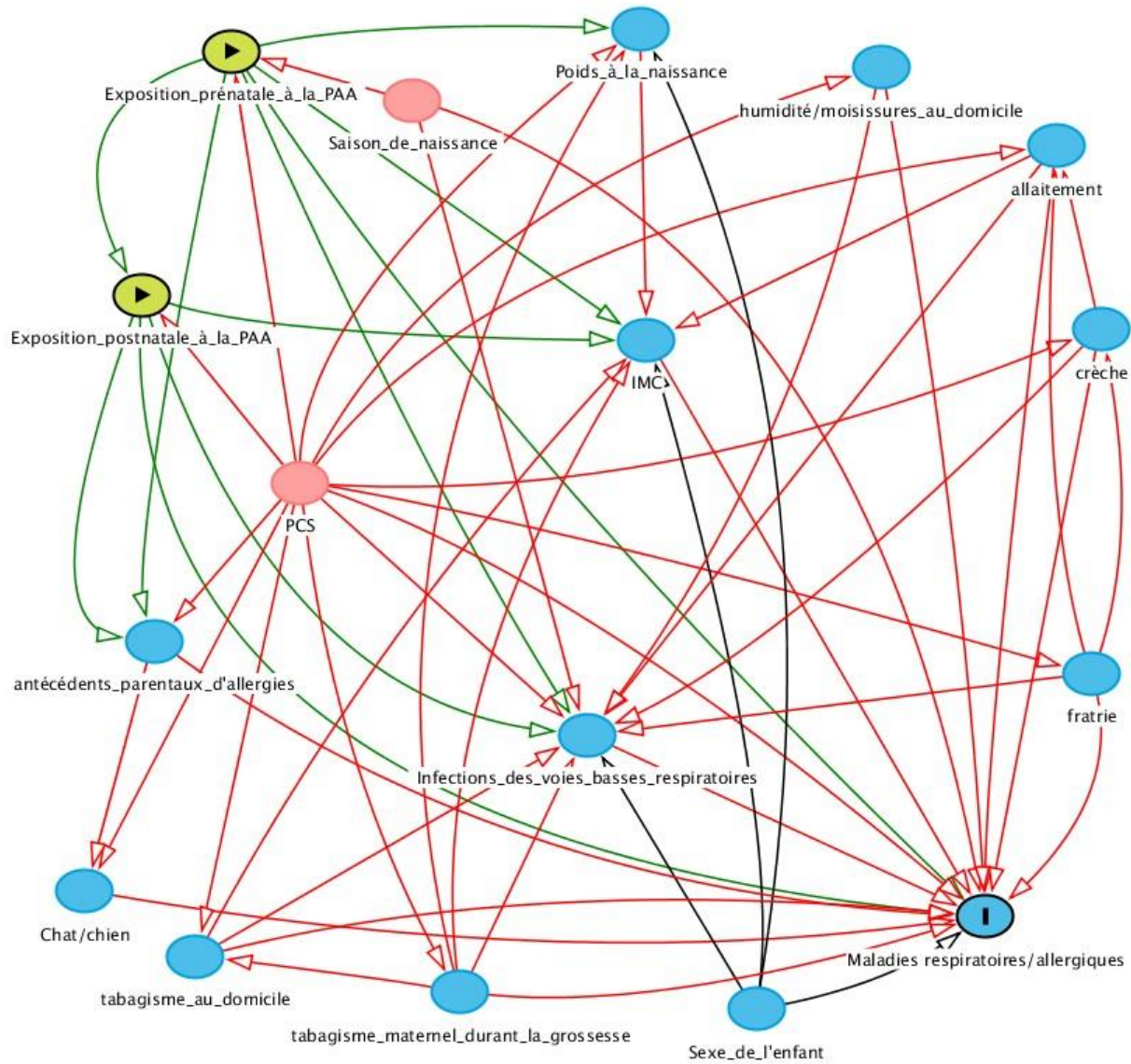
# RÉSULTATS Numération Formule Sanguine

Agrafer la feuille des résultats de la NFS

Coller ouagrafer la feuille de laboratoire anonymisée

<u>Numération globulaire</u>	
Leucocytes x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>	_ _ _ , _
Hématies x 10 <sup>6</sup> / mm <sup>3</sup>	_ , _ _
Hématocrite %	_ _ , _
Hémoglobine g/dL	_ _ , _
VMC fL	_ _ _ _ , _
TCMH pg	_ _ , _
CCMH g/dL	_ _ , _
Plaquettes x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>	_ _ _
Polynucléaires neutrophiles %	_ _ , _
Polynucléaires éosinophiles %	_ _ , _
Polynucléaires basophiles %	_ _ , _
Lymphocytes %	_ _ , _
Monocytes %	_ _ , _
Neutrophiles x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> #	_ _ , _
Eosinophiles x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> #	_ _ , _
Basophiles x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> #	_ _ , _
Lymphocytes x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> #	_ _ , _
Monocytes x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> #	_ _ , _

**Annexe 8.** Graphe orienté acyclique (DAG) basé sur les relations entre les différents facteurs de risque des maladies respiratoires/allergiques, afin d'identifier les variables d'ajustement à inclure dans les modèles statistiques.



**Annexe 9.** Supplément de l'article portant sur l'identification de profils respiratoires/allergiques chez les enfants de la cohorte PARIS par une méthode statistique de classification non-supervisée.

# Unsupervised trajectories of respiratory/allergic symptoms throughout childhood in the PARIS cohort

Nicolas Bougas, PhD candidate; Jocelyne Just, MD, PhD; Nicole Beydon, MD; Jacques De Blic, MD, PhD; Stephan Gabet, PharmD, PhD; Guillaume Lezmi, MD, PhD; Flore Amat, MD, PhD; Fanny Rancière, PharmD, PhD; Isabelle Momas, PharmD, PhD.

## SUPPLEMENTAL MATERIAL

**Methods.** Definitions of current allergic diseases at 8-9 years.

**Results.** Respiratory/allergic profiles, medication and asthma-related hospitalizations or emergency department visits.

**Figure S1.** Flow chart of the PARIS cohort children participating in the cluster analysis.

**Figure S2.** Symptom trajectories over the first 8-9 years of life for each respiratory/allergic profile identified in the 8-cluster model in children from the PARIS cohort.

**Figure S3.** Symptom trajectories over the first 8-9 years of life for each respiratory/allergic profile identified in the subgroup of children from the PARIS cohort with complete data for all symptoms.

**Figure S4.** Distribution of (A) doctor-diagnosed allergic diseases ever and (B) current allergic diseases at 8-9 years, for each respiratory/allergic profile identified in the cluster analysis in children from the PARIS cohort.

**Table S1.** Prevalence of respiratory/allergy symptoms during the first 8-9 years of life among the children included in the cluster analysis (n=1820) in the PARIS birth cohort.

**Table S2.** BIC values for each number of clusters

**Table S3.** Associations between doctor-diagnosed allergic diseases and respiratory/allergic profiles identified in cluster analysis in children from the PARIS birth cohort.

**Table S4.** Associations of respiratory/allergic profiles identified in the cluster analysis with positive skin prick test to food, perennial and pollen allergens at 8-9 years, in children from the PARIS birth cohort.

**Table S5.** Associations of respiratory/allergic profiles identified in the cluster analysis with FEV<sub>1</sub> and FVC expressed as percent predicted values at 8-9 years of age, in the PARIS cohort children.

**Methods.** Definitions of current allergic diseases at 8-9 years.

Current asthma was defined as the presence of any two of the following three items: (a) ever doctor-diagnosed asthma, (b) asthma medication during the past 12 months, and (c) wheezing in the last 12 months.

Current atopic eczema was defined as itchy rash in the last 12 months affecting specific places (the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes) and sensitization at 8-9 years (positivity to skin prick test or to at least one allergen-specific IgE).

Current allergic rhinitis was defined as rhinitis symptoms with itchy/watery eyes in the last 12 months and sensitization at 8-9 years.



**Results.** Respiratory/allergic profiles, medication and asthma-related hospitalizations or emergency department visits.

The PW group had the greatest associations with bronchodilators and inhaled corticosteroids (Table S3). At 8-9 years, PAR and LOAR were also strongly associated with bronchodilators and corticosteroids. The highest probabilities of topical steroid use at any time were reported among children from PD (59.8%) and PAR (41.5%) groups. PAR and LOAR were strongly associated with oral antihistamine at 8-9 years.

Similar probability of asthma-related hospitalizations or emergency department visits during the first 18 months were reported in the ETW group (15.7%) and in the PW group (17.7%), whereas 3.4% children among the reference group had an asthma hospitalization or an emergency department visit during the first 18 months.

Associations of respiratory/allergic profiles identified in cluster analysis with medication use in the last 12 months at 8-9 years, in children from the PARIS birth cohort.

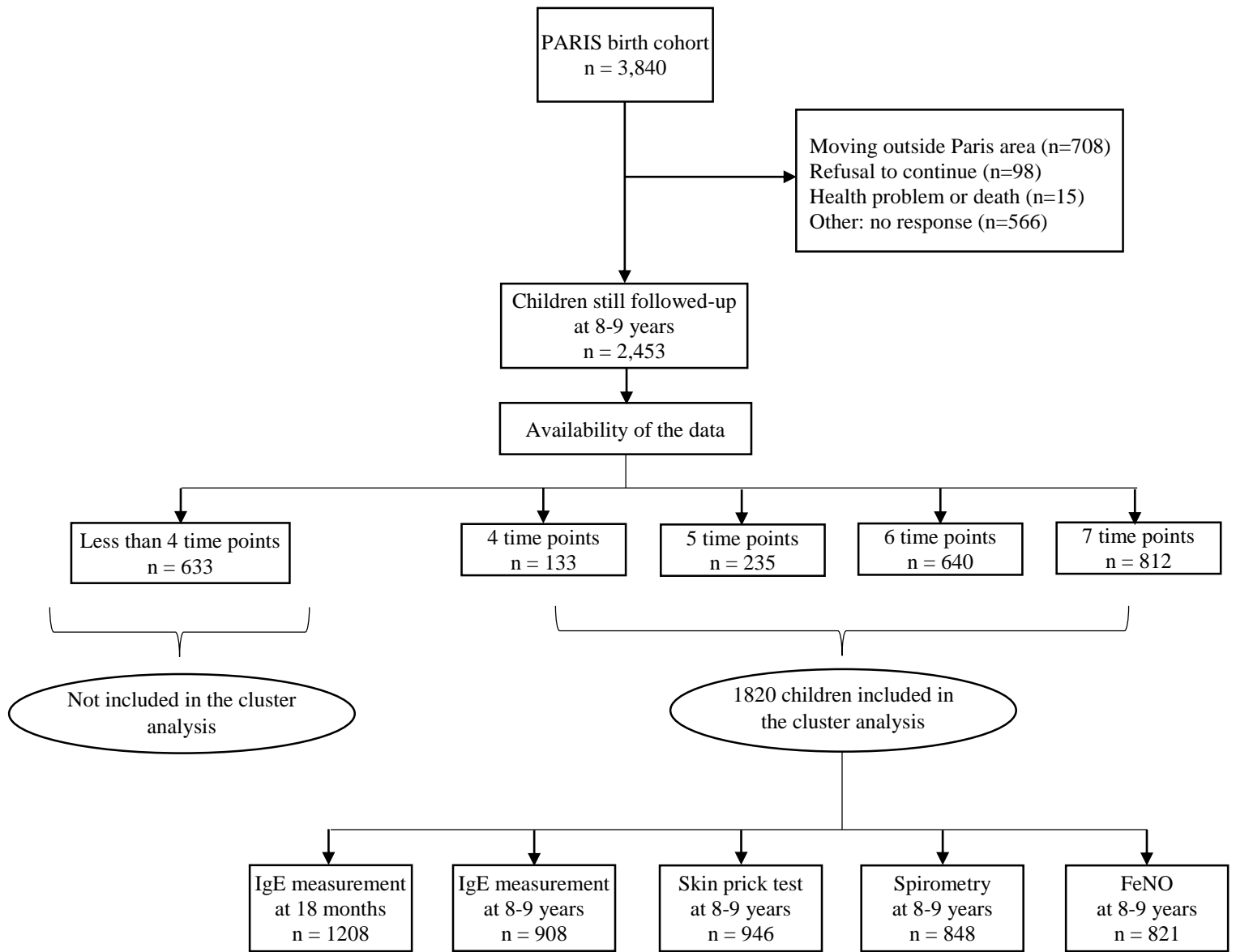
	Bronchodilators ever		Inhaled corticosteroids ever		Bronchodilators at 8-9 years of age		Inhaled corticosteroids at 8-9 years of age		Topical steroids ever		Nasal corticosteroids at 8-9 years of age		Oral antihistamines at 8-9 years of age	
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Reference	20.6	1 (reference)	10.7	1 (reference)	3.0	1 (reference)	1.5	1 (reference)	6.5	1 (reference)	19.8	1 (reference)	6.5	1 (reference)
CNAR	33.9	2.0 (1.4-2.9)	19.4	2.0 (1.3-3.1)	9.0	3.2 (1.6-6.3)	4.2	2.9 (1.1-7.5)	10.7	1.7 (0.9-3.0)	30.7	1.8 (1.2-2.6)	15.7	2.7 (1.6-4.4)
ETW	57.6	5.2 (3.6-7.7)	35.3	4.6 (3.0-7.0)	5.8	1.9 (0.8-4.5)	1.4	0.9 (0.2-4.3)	15.2	2.6 (1.5-4.6)	23.9	1.3 (0.8-2.0)	7.3	1.1 (0.6-2.3)
PD	32.7	1.9 (1.2-2.9)	15.8	1.6 (0.9-2.8)	11.9	4.3 (2.1-9.0)	6.9	4.8 (1.8-12.8)	59.8	21.6 (13.0-35.8)	27.0	1.5 (0.9-2.4)	23.0	4.3 (2.5-7.4)
LOAR	39.8	2.5 (1.6-4.1)	32.9	4.1 (2.5-6.9)	19.3	7.6 (3.8-15.2)	15.0	11.1 (4.7-26.1)	16.5	2.9 (1.5-5.6)	39.0	2.6 (1.6-4.2)	52.4	15.8 (9.3-26.7)
PW	87.1	26.0 (12.1-55.9)	74.2	24.1 (13.0-44.7)	43.6	24.6 (12.8-47.5)	22.6	18.9 (8.1-43.8)	17.0	3.0 (1.4-6.2)	24.2	1.3 (0.7-2.4)	27.0	5.3 (2.8-9.9)
PAR	60.0	5.8 (3.1-10.8)	35.6	4.6 (2.4-8.9)	26.7	11.6 (5.3-25.4)	11.1	8.1 (2.7-24.4)	41.5	10.3 (5.2-20.5)	46.7	3.6 (1.9-6.6)	53.3	16.4 (8.5-31.5)
Total	32.8	-	20.0	-	8.5	-	4.4	-	14.2	-	24.5	-	14.5	-

CI, confidence interval; OR, odds ratio; CNAR, cough/allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; PD, persistent dermatitis symptoms group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group.

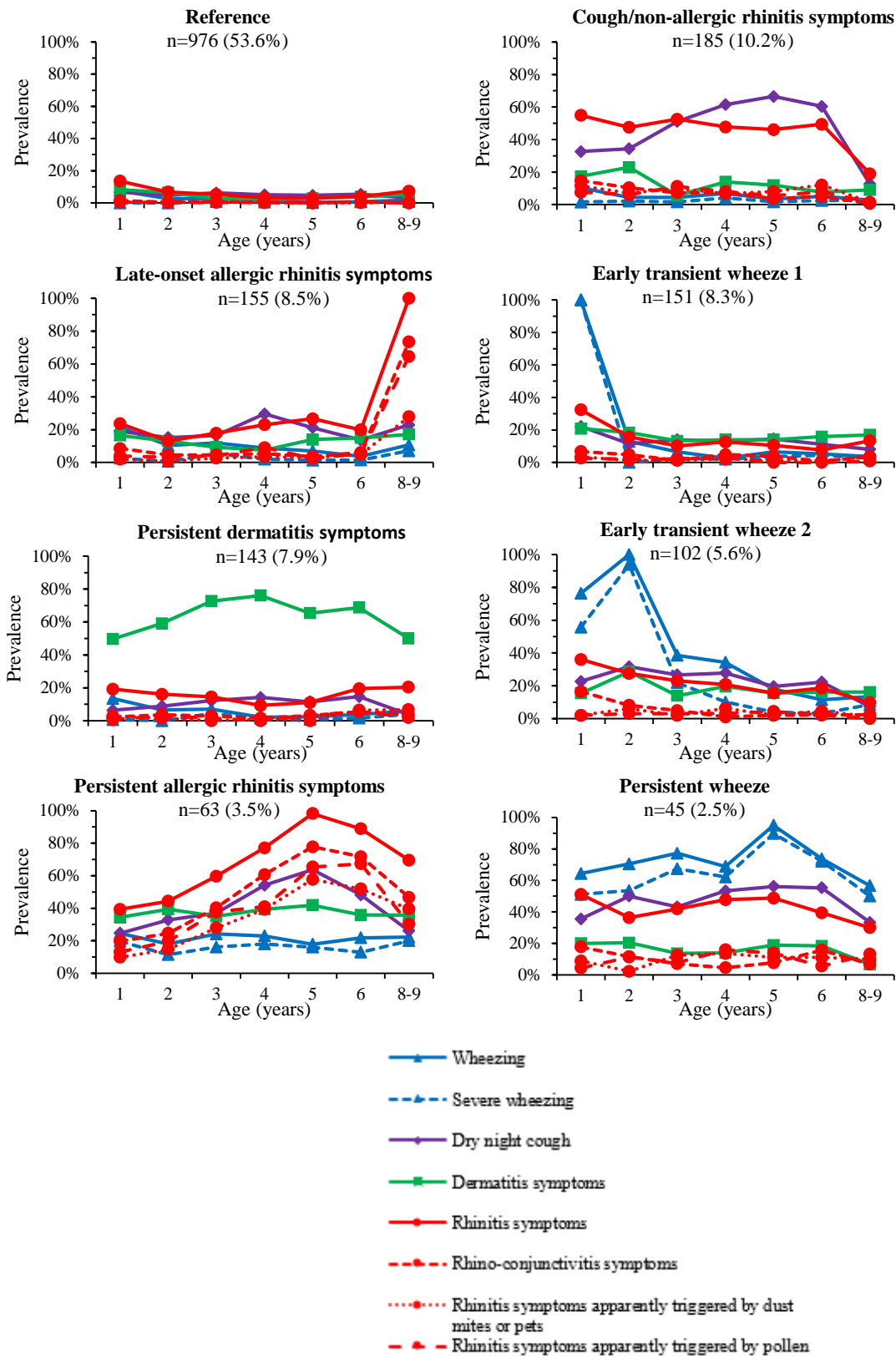
Associations of respiratory/allergic profiles identified in cluster analysis with asthma-related hospitalizations or emergency department visits, in children from the PARIS birth cohort.

	Asthma-related hospitalizations or ED visits during the first 18 months of life		Asthma-related hospitalizations or ED visits during the first 8-9 years of life	
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Reference	3.4	1 (reference)	6.3	1 (reference)
CNAR	6.1	1.9 (0.8-4.3)	11.0	1.9 (1.0-3.3)
ETW	15.7	5.4 (2.7-10.5)	23.0	4.5 (2.7-7.4)
PD	3.4	1.0 (0.3-3.4)	5.1	0.8 (0.3-2.1)
LOAR	2.2	0.6 (0.1-2.8)	16.1	2.9 (1.5-5.6)
PW	17.7	6.2 (2.8-13.5)	48.4	14.0 (7.8-25.1)
PAR	11.6	3.8 (1.4-10.5)	28.9	6.1 (3.0-12.4)
Total	5.8	-	11.9	-

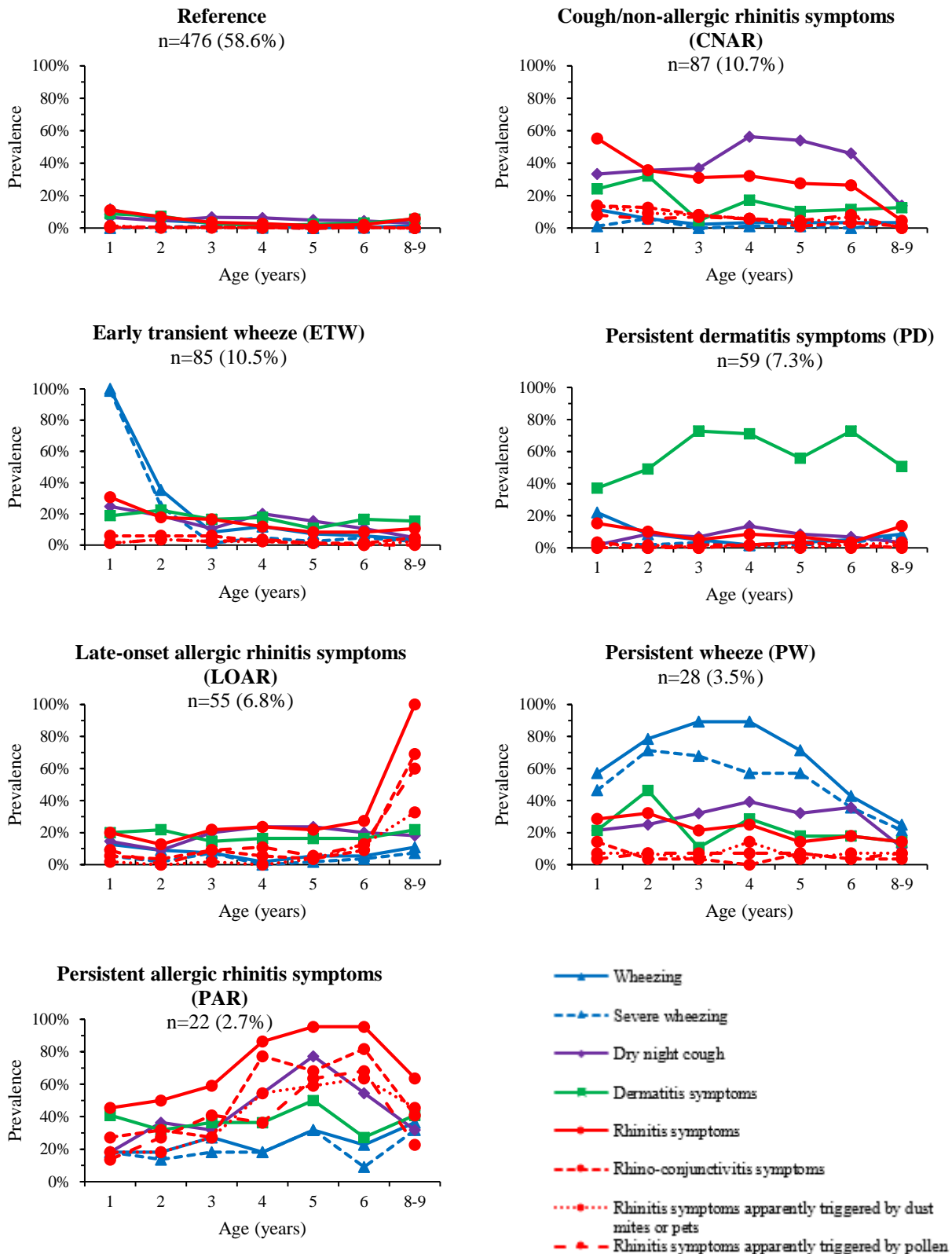
CI, confidence interval; OR, odds ratio; ED, Emergency department; CNAR, cough/allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; PD, persistent dermatitis symptoms group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group.



**Figure S1.** Flow chart of the PARIS cohort children participating in the cluster analysis.

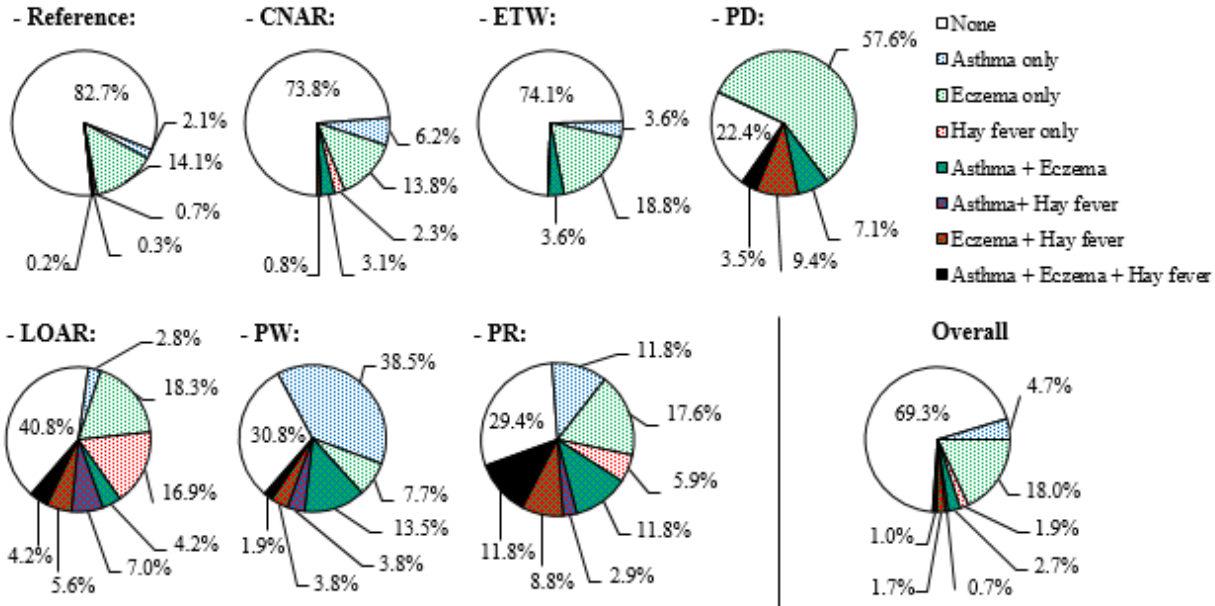


**Figure S2.** Symptom trajectories over the first 8-9 years of life for each respiratory/allergic profile identified in the 8-cluster model in children from the PARIS cohort.

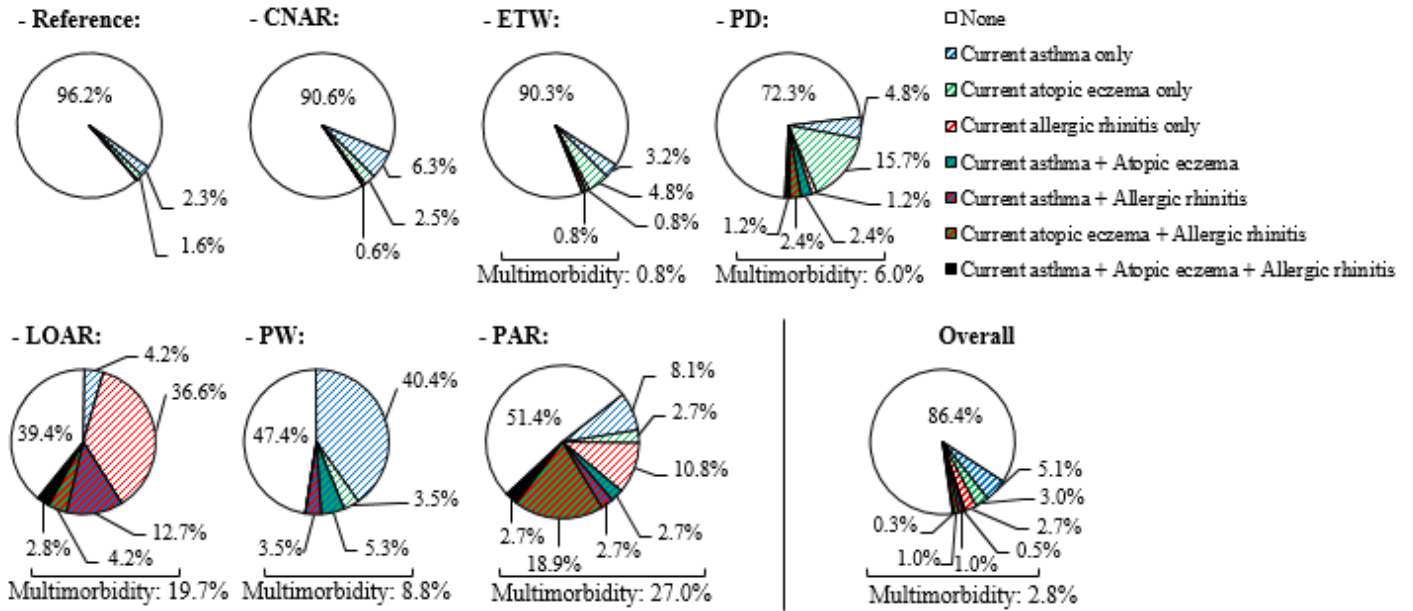


**Figure S3.** Symptom trajectories over the first 8-9 years of life for each respiratory/allergic profile identified in the subgroup of children from the PARIS cohort with complete data for all symptoms.

**A. Doctor-diagnosed allergic diseases ever**



**B. Current allergic diseases at 8-9 years**



**Figure S4.** Distribution of (A) doctor-diagnosed allergic diseases ever and (B) current allergic diseases at 8-9 years, for each respiratory/allergic profile identified in the cluster analysis in children from the PARIS cohort.

CNAR, cough/allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; PD, persistent dermatitis symptoms group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group.

**Table S1.** Prevalence of respiratory/allergy symptoms during the first 8-9 years of life among the children included in the cluster analysis (n=1820) in the PARIS birth cohort.

<b>Symptoms</b>	<b>Prevalence</b>
Wheeze ever	34.0%
Severe wheeze ever	22.4%
Frequent wheeze ( $\geq 4$ /year) ever	7.4%
Sleep disturbance due to wheeze ever	15.5%
Disturbance of daily activities due to wheeze ever	8.4%
Shortness of breath ever	15.5%
Dry night cough ever	44.9%
Dermatitis symptoms ever	40.3%
Rhinitis symptoms ever	50.5%
Rhinitis symptoms with itchy/watery eyes ever	18.4%
Rhinitis symptoms apparently triggered by dust mites or pets ever	13.2%
Rhinitis symptoms apparently triggered by pollen ever	14.3%

**Table S2.** BIC values for each number of clusters

<b>Number of clusters</b>	<b>BIC</b>	<b>BIC change from previous number of clusters</b>
2	255216	
3	250551	-4665
4	247960	-2591
5	245636	-2324
6	243593	-2043
7	242086	-1507
8	240789	-1297

BIC, Bayesian information criterion.

**Table S3.** Associations between ever doctor-diagnosed allergic diseases and respiratory/allergic profiles identified in cluster analysis in children from the PARIS birth cohort.

	Asthma ever		Eczema ever		Hay fever ever	
	%	aOR (95% CI)	%	aOR (95% CI)	%	aOR (95% CI)
Reference	2.4	1 (reference)	14.6	1 (reference)	0.9	1 (reference)
CNAR	9.3	3.9 (1.8-8.5)	17.6	1.2 (0.7-2.0)	3.1	3.5 (0.9-13.2)
ETW	7.2	2.9 (1.2-7.1)	22.4	1.6 (0.9-2.7)	0.0	-
PD	10.6	2.8 (1.1-7.1)	77.6	18.6 (10.6-32.6)	12.9	11.6 (3.6-37.2)
LOAR	18.2	5.7 (2.4-13.7)	32.3	2.1 (1.1-3.8)	33.7	49.5 (17.8-137.8)
PW	57.7	48.9 (22.9-104.6)	26.9	1.4 (0.7-3.0)	9.5	7.1 (1.8-28.3)
PAR	38.3	15.6 (6.2-39.2)	50.0	4.0 (1.9-8.6)	29.4	30.1 (8.9-101.7)
Total	9.1	-	24.4	-	5.3	-

CI, confidence interval; aOR, adjusted odds ratio; CNAR, cough/allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; PD, persistent dermatitis symptoms group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group.

**Table S4.** Associations of respiratory/allergic profiles identified in the cluster analysis with positive skin prick test to food, perennial and pollen allergens at 8-9 years, in children from the PARIS birth cohort.

	Positive SPT to any common allergen at 8-9 years		Positive SPT to at least two common allergens at 8-9 years		Positive SPT at 8-9 years			
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	to any perennial aeroallergen		to any pollen aeroallergen	
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Reference	20.1	1 (reference)	10.6	1 (reference)	15.8	1 (reference)	7.7	1 (reference)
CNAR	21.8	1.1 (0.7-1.8)	11.8	1.1 (0.6-2.1)	13.6	0.8 (0.5-1.5)	12.7	1.8 (0.9-3.4)
ETW	20.4	1.0 (0.6-1.8)	7.5	0.7 (0.3-1.6)	16.1	1.0 (0.3-1.9)	4.3	0.5 (0.2-1.6)
PD	32.1	1.9 (1.1-3.2)	21.8	2.3 (1.3-4.3)	23.1	2.6 (0.9-2.9)	20.5	3.1 (1.6-5.9)
LOAR	57.1	5.3 (3.2-8.9)	38.6	5.3 (3.0-9.2)	42.9	4.0 (2.4-6.8)	24.3	3.9 (2.0-7.3)
PW	42.0	2.9 (1.6-5.3)	22.0	2.4 (1.1-4.9)	40.0	3.6 (1.9-6.6)	12.0	1.6 (0.7-4.1)
PAR	46.0	3.4 (1.7-6.7)	37.8	5.1 (2.5-10.5)	40.5	3.6 (1.8-7.3)	24.3	3.9 (1.7-8.8)
Total	26.2	-	15.1	-	20.1	-	11.0	-

CI, confidence interval; OR, odds ratio; SPT, skin prick test; CNAR, cough/allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; PD, persistent dermatitis symptoms group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group.



**Table S5.** Associations of respiratory/allergic profiles identified in the cluster analysis with FEV<sub>1</sub> and FVC expressed as percent predicted values at 8-9 years of age, in the PARIS cohort children.

	<b>FEV<sub>1</sub> (% predicted value)</b>	<b>FVC (% predicted value)</b>
	$\beta$	$\beta$
Reference	Reference	reference
CNAR	1.2 (-1.1; 3.5)	0.8 (-1.6; 3.3)
ETW	-2.9 (-5.4; -0.3)	-2.5 (-5.3; 0.2)
PD	-0.7 (-3.3; 2.0)	-0.7 (-3.6; 2.1)
LOAR	-2.8 (-5.6; 0.0)	-2.0 (-5.1; 1.0)
PW	-4.7 (-8.0; -1.3)	-1.3 (-4.8; 2.3)
PAR	5.0 (0.8; 9.2)	3.2 (-1.3; 7.7)

FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC; FeNO, fraction of nitric oxide in exhaled air; CNAR, cough/allergic rhinitis symptoms group; ETW, early transient wheeze group; PD, persistent dermatitis symptoms group; LOAR, late-onset allergic rhinitis symptoms group; PW, persistent wheeze group; PAR, persistent allergic rhinitis symptoms group.

**Annexe 10.** Supplément de l'article portant sur l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique pré- et postnatale d'origine automobile sur la fonction respiratoire à 8-9 ans chez les enfants de la cohorte PARIS.

## Online Supplement

### Traffic-related air pollution, lung function and host vulnerability: new insights from the PARIS birth cohort

Nicolas Bougas, Fanny Rancière, Nicole Beydon, Malika Viola, Xavier Perrot, Stephan Gabet, Guillaume Lezmi, Flore Amat, Jacques De Blic, Jocelyne Just, Isabelle Momas

**Methods.** TRAP exposure: ExTra index

**Table E1.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children whose mothers did not move during pregnancy.

**Table E2.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and z-score values of lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children.

**Table E3.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and z-score values of lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children.

**Table E4.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children with data on sensitization at 8-9 years.

**Table E5.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children with data on sensitization at 8-9 years.

**Table E6.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children without adjusting for postnatal traffic-related air pollution exposure.

**Table E7.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children without adjusting for prenatal traffic-related air pollution exposure.

**Figure E1.** Flow chart of the PARIS cohort children participating in the traffic-related air pollution and lung function study.

**Figure E2.** Directed acyclic graph for estimating the direct effect of pre- and postnatal traffic-related air pollution exposure on lung function at 8-9 years.

**Methods.** TRAP exposure: ExTra index

For the regional component, we considered the yearly average background NO<sub>x</sub> levels between 2003 and 2015. In Paris city, these levels were measured by fixed monitors of the Airparif network, whereas in Paris suburbs, they were estimated by applying an exponentially decreasing function to Paris city NO<sub>x</sub> levels. The local component was modeled using topographical, meteorological and traffic data. Topographical features (height of buildings of the living places, height of buildings in front of the living places, width of road and pavements) were obtained using geographic information systems (GIS). Weather characteristics (wind speed and direction) were provided by the Paris local meteorological station. The average daily traffic density in the nearest street to each location was assessed by counting or estimating and supplied by the municipal or departmental Highway Services.

**Table E1.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children whose mothers did not move during pregnancy ( $n=655$ ).

	FEV <sub>1</sub> (mL) β (95% CI)	FVC (mL) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (mL/s) β (95% CI)
Prenatal NO <sub>x</sub>				
Entire pregnancy*	-31.0 (-60.4, -1.7)	-29.7 (-64.4, 5.0)	-0.25 (-1.10, 0.60)	-56.5 (-131.1, 18.3)
First trimester <sup>†</sup>	-21.1 (-59.1, 16.9)	-37.0 (-81.9, 7.8)	0.66 (-0.44, 1.76)	-25.7 (-71.3, 122.7)
Second trimester <sup>‡</sup>	-50.4 (-94.3, -6.5)	-40.8 (-92.8, 11.2)	-0.75 (-2.03, 0.52)	-155.7 (-267.2, -44.1)
Third trimester <sup>§</sup>	-7.0 (-44.6, 30.7)	6.5 (-38.0, 50.9)	-0.73 (-1.81, 0.36)	-27.4 (-123.3, 68.5)

Each row is a separate model. All models are adjusted for the same variables as in Table 4.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=15.8 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>†</sup>IQR=34.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>‡</sup>IQR=38.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>§</sup>IQR=33.5 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

**Table E2.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and z-score values of lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children ( $n=788$ ).

	FEV <sub>1</sub> (z-score) β (95% CI)	FVC (z-score) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (z-score) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (z-score) β (95% CI)
Prenatal NO <sub>x</sub>				
Entire pregnancy*	-0.14 (-0.28, -0.00)	-0.08 (-0.22, 0.07)	-0.12 (-0.25, 0.02)	-0.16 (-0.30, -0.02)
First trimester <sup>†</sup>	-0.10 (-0.28, 0.08)	-0.09 (-0.28, 0.10)	-0.01 (-0.18, 0.16)	-0.04 (-0.22, 0.14)
Second trimester <sup>‡</sup>	-0.20 (-0.41, 0.01)	-0.09 (-0.31, 0.12)	-0.20 (-0.39, 0.00)	-0.33 (-0.53, -0.12)
Third trimester <sup>§</sup>	-0.06 (-0.23, 0.12)	0.00 (-0.19, 0.18)	-0.10 (-0.27, 0.07)	-0.06 (-0.24, 0.12)

Each row is a separate model. All models are adjusted for the same variables as in Table 4.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=15.8 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>†</sup>IQR=34.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>‡</sup>IQR=38.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>§</sup>IQR=33.5 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

**Table E3.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and z-score values of lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children ( $n=788$ ).

	FEV <sub>1</sub> (z-score) β (95% CI)	FVC (z-score) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (z-score) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (z-score) β (95% CI)
Early NO <sub>x</sub> *	0.00 (-0.06, 0.06)	0.01 (-0.06, 0.07)	-0.01 (-0.07, 0.05)	0.00 (-0.06, 0.06)
Lifetime NO <sub>x</sub> †	0.01 (-0.07, 0.10)	0.01 (-0.08, 0.10)	0.01 (-0.09, 0.07)	0.01 (-0.08, 0.09)

Each row is a separate model. "Early NO<sub>x</sub>" corresponds to NO<sub>x</sub> exposure during the first year of life. All models are adjusted for the same variables as in Table 5.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=16.2 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; †IQR=14.0 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.



**Table E4.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children with data on sensitization at 8-9 years ( $n=743$ ).

	FEV <sub>1</sub> (mL) β (95% CI)	FVC (mL) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (mL/s) β (95% CI)
Prenatal NO <sub>x</sub>				
Entire pregnancy*	-20.4 (-48.6, 7.8)	-13.3 (-47.4, 20.7)	-0.45 (-1.26, 0.36)	-73.3 (-144.6, -2.0)
First trimester <sup>†</sup>	-12.4 (-48.2, 23.4)	-13.0 (-56.1, 30.1)	0.04 (-0.98, 1.07)	-19.3 (-110.0, 71.4)
Second trimester <sup>‡</sup>	-27.5 (-69.5, 14.6)	-16.2 (-66.9, 34.5)	-0.70 (-1.90, 0.51)	-147.3 (-253.3, -41.3)
Third trimester <sup>§</sup>	-11.8 (-47.7, 24.0)	-2.5 (-45.7, 40.7)	-0.60 (-1.62, 0.43)	-27.2 (-118.1, 63.6)

Each row is a separate model. All models are adjusted for the same variables as in Table 4 and sensitization at 8-9 years.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=15.8 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>†</sup>IQR=34.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>‡</sup>IQR=38.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>§</sup>IQR=33.5 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

**Table E5.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children with data on sensitization at 8-9 years ( $n=743$ ).

	FEV <sub>1</sub> (mL) β (95% CI)	FVC (mL) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (mL/s) β (95% CI)
Early NO <sub>x</sub> <sup>*</sup>	1.7 (-10.6, 14.0)	1.1 (-13.7, 16.0)	-0.02 (-0.37, 0.34)	8.0 (-23.3, 39.4)
Lifetime NO <sub>x</sub> <sup>†</sup>	6.0 (-10.9, 23.0)	4.0 (-16.4, 24.5)	0.07 (-0.42, 0.56)	15.2 (-27.6, 57.9)

Each row is a separate model. "Early NO<sub>x</sub>" corresponds to NO<sub>x</sub> exposure during the first year of life. All models are adjusted for the same variables as in Table 5 and sensitization at 8-9 years.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=16.2 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; †IQR=14.0 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

**Table E6.** Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children without adjusting for postnatal traffic-related air pollution exposure ( $n=788$ ).

	FEV <sub>1</sub> (mL) β (95% CI)	FVC (mL) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (mL/s) β (95% CI)
Prenatal NO <sub>x</sub>				
Entire pregnancy*	-25.1 (-52.2, 2.0)	-14.8 (-47.2, 17.5)	-0.62 (-1.40, 0.16)	-76.1 (-144.6, -7.6)
First trimester <sup>†</sup>	-17.6 (-52.5, 17.3)	-19.3 (-61.0, 22.3)	-0.03 (-0.97, 1.03)	-12.3 (-100.8, 76.1)
Second trimester <sup>‡</sup>	-38.7 (-79.4, 2.0)	-19.3 (-67.9, 29.4)	-1.12 (-2.29, 0.05)	-165.1 (-267.7, -62.6)
Third trimester <sup>§</sup>	-8.5 (-43.5, 26.5)	2.4 (-39.3, 44.2)	-0.62 (-1.62, 0.39)	-28.6 (-117.2, 60.1)

Each row is a separate model. All models are adjusted for the same variables as in Table 4, except for lifetime NO<sub>x</sub> exposure.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=15.8 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>†</sup>IQR=34.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>‡</sup>IQR=38.9 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; <sup>§</sup>IQR=33.5 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.

**Table E7.** Associations between postnatal traffic-related air pollution exposure and lung function at 8-9 years in the PARIS cohort children without adjusting for prenatal traffic-related air pollution exposure ( $n=788$ ).

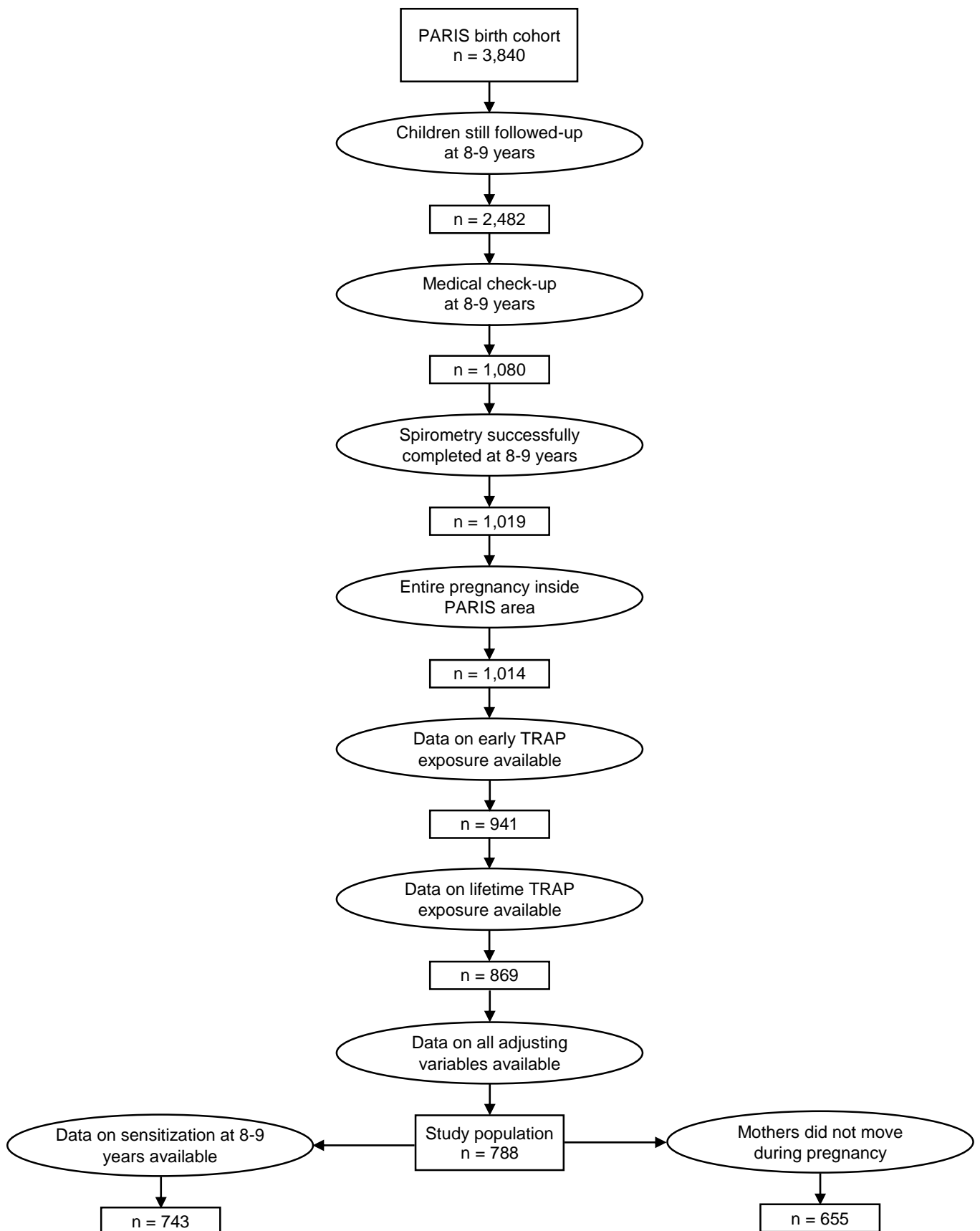
	FEV <sub>1</sub> (mL) β (95% CI)	FVC (mL) β (95% CI)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%) β (95% CI)	FEF <sub>25-75%</sub> (mL/s) β (95% CI)
Early NO <sub>x</sub> *	-1.9 (-13.9, 10.1)	0.8 (-15.2, 13.6)	-0.11 (-0.45, 0.24)	-4.3 (-35.0, 26.5)
Lifetime NO <sub>x</sub> †	0.0 (-16.5, 16.5)	1.1 (-18.6, 20.7)	-0.10 (-0.57, 0.37)	-3.8 (-45.5, 37.9)

Each row is a separate model. "Early NO<sub>x</sub>" corresponds to NO<sub>x</sub> exposure during the first year of life. All models are adjusted for the same variables as in Table 5, except for prenatal NO<sub>x</sub> exposure during the entire pregnancy.

β are calculated for an interquartile range increase (IQR) in average NO<sub>x</sub> levels.

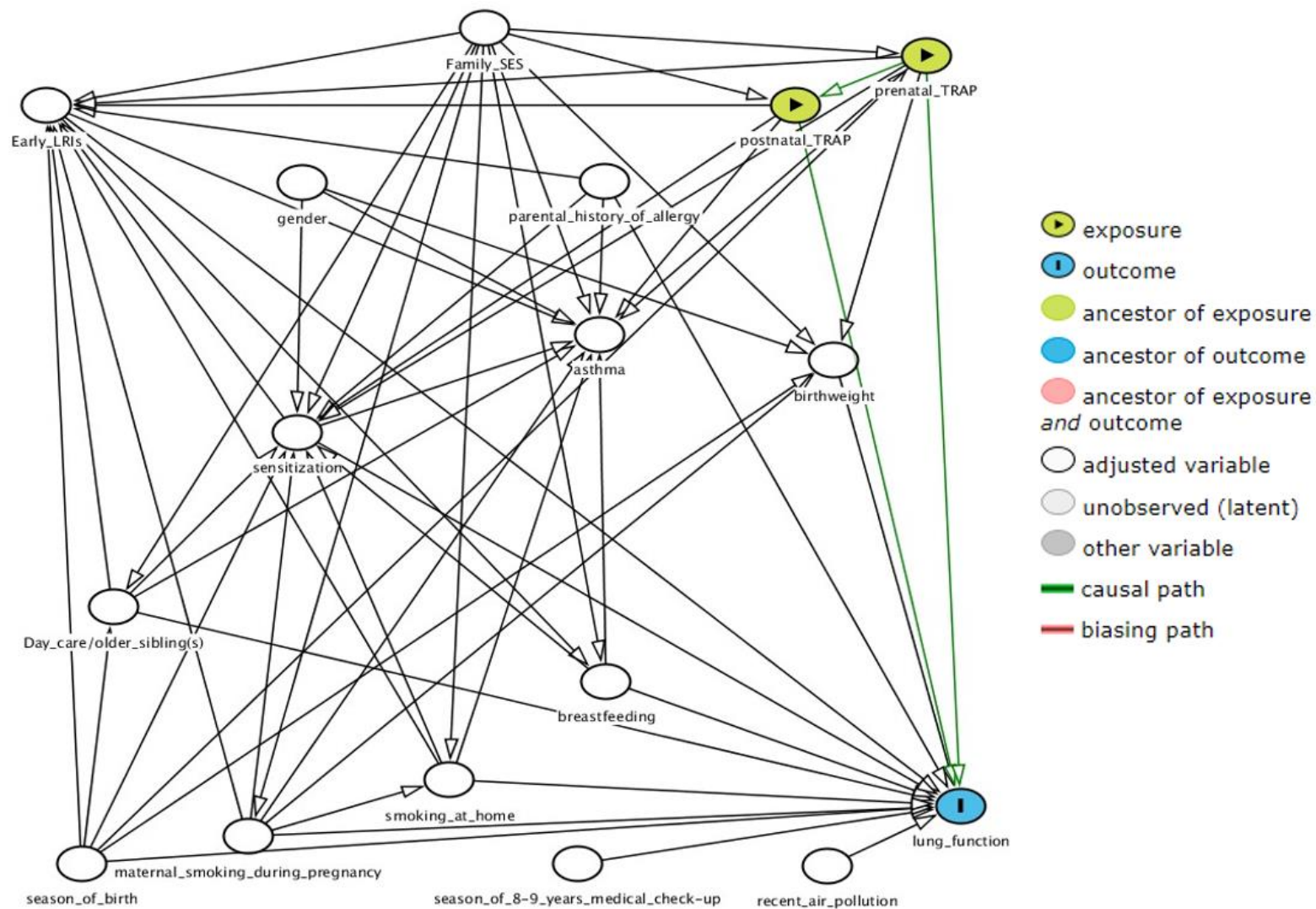
NO<sub>x</sub>, nitrogen oxides; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25%-75% of the FVC.

\*IQR=16.2 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent; †IQR=14.0 μg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> equivalent.



**Figure E1.** Flow chart of the PARIS cohort children participating in the traffic-related air pollution and lung function study.

Legend: PARIS, Pollution and Asthma Risk: an Infant Study; TRAP, traffic-related air pollution.



**Figure E2.** Directed acyclic graph for estimating the direct effect of pre- and postnatal traffic-related air pollution exposure on lung function at 8-9 years. Legend: LRIs, lower respiratory tract infections; SES, socioeconomic status; TRAP, traffic related air pollution.







**Contexte :** L'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique d'origine automobile (PAA) sur la survenue et le développement des maladies respiratoires/allergiques chez l'enfant n'est pas clairement élucidé.

**Objectifs :** Ce travail a pour but de caractériser l'évolution des pathologies respiratoires/allergiques au cours de l'enfance et d'étudier l'impact de l'exposition à la PAA à différentes périodes sur ces pathologies.

**Méthodes :** Le suivi durant les 8-9 premières années de vie des enfants de la cohorte de naissances PARIS (*Pollution and asthma risk: an infant study*) a permis d'identifier des profils respiratoires/allergiques à partir d'une classification non-supervisée basée sur l'évolution des symptômes respiratoires/allergiques, recueillis tout au long de l'enfance par des questionnaires standardisés. Ces profils ont été caractérisés grâce aux données obtenues lors d'un bilan clinico-biologique à 8-9 ans (dosages d'IgE spécifiques, mesures des volumes et débits respiratoires). L'association entre ces profils et l'exposition des participants à la PAA durant la grossesse (approchée grâce aux mesures issues de stations de surveillance de la qualité de l'air) et durant le suivi (estimée par un modèle de dispersion des polluants) a ensuite été étudiée par des modèles de régression logistique multinomiale. De plus, l'association entre l'incidence des diagnostics de maladies allergiques et l'exposition à la PAA a été testée par des modèles de régressions de type Cox, tandis que la relation entre la survenue de manifestations respiratoires/allergiques tout au long du suivi et l'exposition à la PAA a été explorée par des modèles de régressions de type GEE.

**Résultats :** En plus d'un groupe « asymptotique » qui comprenait la moitié de enfants de notre échantillon, six profils de trajectoires de symptômes respiratoires/allergiques ont été identifiés. Deux de ces profils n'étaient pas associés à la sensibilisation allergénique (« sifflements transitoires » et « toux/rhinite non-allergique »), alors que les quatre autres l'étaient : deux se distinguaient par une apparition précoce de symptômes évocateurs d'asthme (« sifflements persistants ») et de dermatite atopique (« dermatite persistante »), et deux par des symptômes de rhinite allergique et des comorbidités allergiques (« rhinite allergique persistante » et « rhinite allergique tardive »). L'exposition à la PAA durant la première année de vie était associée aux sifflements persistants et à l'incidence du diagnostic d'asthme (tout comme l'exposition cumulée entre la naissance et l'âge au diagnostic). Ces associations n'étaient retrouvées que chez les enfants atteints de plusieurs infections des voies respiratoires basses durant la première année de vie et chez ceux possédant un terrain allergique (sensibilisation, antécédents parentaux), tout comme l'association entre l'exposition postnatale à la PAA et la fonction respiratoire. Une association entre les niveaux annuels de NO<sub>x</sub>, tout au long du suivi, et les prévalences concomitantes de symptômes évocateurs de rhinite, en particulier lorsque ceux-ci sont accompagnés de conjonctivite ou déclenchés par des pneumallergènes, était également montrée.

**Conclusion :** Ce travail contribue à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des manifestations respiratoires/allergiques durant l'enfance. Il apporte aussi un éclairage nouveau sur la question de l'impact de la PAA sur ces pathologies respiratoires/allergiques, en mettant en lumière, pour la toute première fois, une interaction entre l'exposition postnatale à la PAA et les infections précoces des voies respiratoires basses, vis-à-vis du développement de l'asthme et de ses symptômes.

**Background:** The effect of exposure to traffic-related air pollution (TRAP) on the development of respiratory/allergic diseases in children is not clearly understood.

**Aim:** The aim of this work was to characterize the natural course of respiratory/allergic diseases during childhood and to investigate the effects of prenatal, early and lifetime TRAP exposure on these diseases.

**Methods:** This work is part of the follow-up until 8-9 years of the children participating in the PARIS (Pollution and asthma risk: an infant study) birth cohort. Respiratory/allergic profiles were identified using longitudinal cluster analyses based on the occurrence of asthma, rhinitis, and dermatitis symptoms throughout the follow-up. These profiles were characterized by studying their associations with doctor-diagnosed diseases, sensitization and lung function at 8-9 years of age. Associations of these profiles with prenatal TRAP exposure (estimated using background measurements) and postnatal TRAP exposure (assessed by an air dispersion model) were then analyzed by multinomial logistic regression models. Moreover, associations between the incidence of doctor-diagnosed diseases and TRAP exposure were studied using Cox proportional hazard regressions, and associations between the occurrence of respiratory/allergic symptoms throughout childhood and TRAP exposure were analyzed using logistic regression models applying generalized estimating equations.

**Results:** In addition to an "asymptomatic" group that included half of the children, six respiratory/allergic profiles were identified. Two of these profiles were not associated with allergic sensitization ("early transient wheeze" and "cough/non-allergic rhinitis") while the other four were associated with allergic sensitization: two were characterized by early onset of symptoms of asthma ("persistent wheeze") and dermatitis ("persistent dermatitis") and two by allergic rhinitis symptoms associated with allergic comorbidities ("persistent allergic rhinitis" and "late-onset rhinitis"). TRAP exposure during the first year of life was associated with persistent wheeze and asthma incidence (cumulative TRAP exposure between birth and age at diagnosis was also associated with asthma incidence). These associations were only found in children with early repeated lower respiratory tract infections and in those with sensitization/parental history of allergy, as well as the association between postnatal TRAP exposure and lung function. We also found that annual TRAP exposure throughout the follow-up was associated with the concomitant occurrence of allergic rhinitis symptoms.

**Conclusion:** This work contributes to a better understanding of the natural history of respiratory/allergic manifestations in childhood. It also sheds new light on the effect of TRAP exposure on these respiratory/allergic diseases. Indeed, we showed, for the first time ever, an interaction between postnatal TRAP exposure and early lower respiratory tract infections, regarding the development of asthma and its symptoms.