



**HAL**  
open science

# Phénotypes inflammatoires de l'asthme : caractérisation, évolution et association avec l'exposition aux moisissures de l'air intérieur dans la cohorte CONSTANCES

Tajidine Tsiavia

► **To cite this version:**

Tajidine Tsiavia. Phénotypes inflammatoires de l'asthme : caractérisation, évolution et association avec l'exposition aux moisissures de l'air intérieur dans la cohorte CONSTANCES. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR029 . tel-04861172

**HAL Id: tel-04861172**

**<https://theses.hal.science/tel-04861172v1>**

Submitted on 2 Jan 2025

**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.

Phénotypes inflammatoires de l'asthme :  
caractérisation, évolution et association avec  
l'exposition aux moisissures de l'air intérieur dans  
la cohorte CONSTANCES

*Inflammatory Phenotypes of Asthma: Characterization, Evolution and Association  
with Indoor Air Mould Exposure in CONSTANCES*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n°570, Santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Epidémiologie

Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée au CESP (Université Paris Saclay),

Sous la direction de **Rachel NADIF**, CRHC, HDR,

Et de **Laurent ORSI**, IR

**Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 20 novembre 2023, par**

**Tajidine TSIAVIA**

**Composition du Jury**

Membres du jury avec voix délibérative

**Pascal GUENEL**

DR, HDR, Université Paris-Saclay

Président

**Cécile CHENIVESSE**

PU-PH, Université de Lille

Rapporteuse & Examinatrice

**Roger MARTHAN**

PU-PH, Université de Bordeaux

Rapporteur & Examineur

**Mathilde Fleur DELVA**

MD, HDR, Université de Bordeaux

Examinatrice

**Jonathan BERNARD**

CR, HDR, Université Paris Cité

Examineur

Phénotypes inflammatoires de l'asthme : caractérisation,  
évolution et association avec l'exposition aux moisissures  
de l'air intérieur dans la cohorte CONSTANCES

---

Thèse préparée dans le cadre du réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

## Remerciements

---

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes directeurs de thèse, Rachel Nadif et Laurent Orsi, pour m'avoir accueilli en tant qu'étudiant de Master 2 il y a 4 ans, pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser cette thèse. Je les remercie chaleureusement pour leur soutien, leur disponibilité sans faille et leurs conseils éclairés tout au long de ces trois années de recherche, surtout au début de la thèse dans le contexte inédit de la pandémie de COVID-19. Leur rigueur scientifique mérite toute admiration.

Je remercie Monsieur Pascal Guenel d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, Madame Cécile Chenivresse et Monsieur Roger Marthan d'avoir accepté de participer au jury de thèse en qualité de rapporteurs et de prendre du temps pour évaluer ce travail. Je remercie Madame Mathilde Fleur Delva et Monsieur Jonathan Bernard d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse en qualité d'examineurs.

Je tiens également à remercier tous les membres de l'équipe d'épidémiologie respiratoire intégrative du CESP au sein de laquelle j'ai réalisé cette thèse, en commençant par Ghislaine et Béatrice pour leur gentillesse et leur aide qui a facilité toutes mes démarches administratives. Je tiens à remercier Annabelle, Bénédicte, Marie-Hélène, Oriane, Nicole, Raphaëlle, pour leur accueil et leur gentillesse, mais aussi pour tous leurs conseils scientifiques, qui m'ont permis d'améliorer l'ensemble des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse. Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à mes collègues co-doctorants, tant ceux qui ont partagé ce voyage avec moi par le passé que ceux qui le font actuellement. Mes remerciements vont en particulier à Marine, Guillaume, Emilie, Wassila, Ibrahim, Rosalie, Miora, Benjamin, Pierre, Diane et Laure. Je tiens également à remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai travaillé ici, en particulier Anastasie, Claire, Clémence, Eddy, Lobna, Margot et Franziska.

Je remercie M. Marcel Goldberg et Mme Marie Zins et leur équipe à l'UMS 11 qui m'ont permis de travailler sur la cohorte Constances, sans oublier toutes les participantes de la cohorte ainsi que toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de celle-ci dont les membres du groupe respiratoire CONSTANCES. Mes remerciements vont également à M. Joseph Henny, M. Nicolas Roche et à Mme Emilie Frealle, ainsi qu'à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) pour le financement de cette thèse. Je tiens à remercier chaleureusement aussi le réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP.

Enfin, je voudrais exprimer ma plus sincère gratitude à mes amis proches et à ma famille, qui ont été une source inestimable d'aide, de soutien et d'encouragement tout au long de mon parcours. Sans eux, cette aventure aurait été irréalisable, et je les remercie du fond du cœur.

## Table des matières

---

Remerciements.....	3
Table des matières .....	5
Financements .....	9
Liste des communications et publications issues des travaux de thèse.....	9
Liste des abréviations.....	11
Liste des figures .....	13
Liste des tableaux.....	15
1. INTRODUCTION GENERALE .....	17
2. ETAT DE L'ART .....	21
2.1. Asthme.....	21
2.1.1. Manifestation clinique de l'asthme .....	21
2.1.2. Epidémiologie de l'asthme .....	26
2.1.3. Hétérogénéité de l'asthme.....	30
2.1.4. Asthme éosinophilique et non éosinophilique .....	32
2.1.5. Facteurs de risque de l'asthme .....	35
2.2. Moisissures dans l'air intérieur.....	40
2.2.1. Caractérisation des expositions aux moisissures dans l'air intérieur .....	40
2.2.2. Moisissures et asthme.....	46
2.2.3. Mécanismes biologiques sous-jacents .....	48
3. OBJECTIFS DE THESE .....	50
4. MATERIELS ET METHODES.....	52
4.1. Population d'étude.....	52
4.2. Caractéristiques socio-démographiques.....	54
4.3. Définitions et caractéristiques de l'asthme.....	56
4.4. Phénotypes inflammatoires sanguins.....	59

4.5. Caractéristiques du logement, du comportement des occupants et contamination par les moisissures .....	60
4.5.1. Caractéristiques du logement, du comportement des occupants.....	61
4.5.2. Évaluation de la contamination par les moisissures.....	62
4.6. Analyses statistiques.....	63
5. RESULTATS.....	65
5.1. Objectif 1a : Identifier et caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez des asthmatiques adultes en population générale .....	66
5.1.1. Identifier et caractériser phénotypes inflammatoires à l'inclusion .....	66
5.1.2. Identifier et caractériser phénotypes inflammatoires à la réinvitation.....	84
5.1.3. Associations entre les phénotypes inflammatoires à l'inclusion et la persistance de l'asthme à la réinvitation.....	90
5.2. Objectif 1b : Évolution des phénotypes inflammatoires.....	95
5.2.1. Analyses statistiques.....	95
5.2.2. Population d'étude.....	96
5.2.3. Caractéristiques de la population d'étude.....	97
5.2.4. Stabilité des phénotypes inflammatoires sanguins.....	97
5.2.5. Evolution des phénotypes inflammatoires sanguins et caractéristiques cliniques de l'asthme.....	98
5.2.6. Synthèse des résultats.....	99
5.2.7. Forces et limites de l'étude .....	100
5.2.8. Comparaison des résultats à la littérature .....	100
5.3. Objectif 2a : Etat de la contamination par les moisissures dans les logements français.....	102
5.3.1. Analyses statistiques.....	102

5.3.2. Population d'étude.....	104
5.3.3. Caractéristiques de la population d'étude.....	105
5.3.4. Etat de la contamination par les moisissures dans les logements.....	109
5.3.5. Déterminants de la contamination par les moisissures .....	114
5.3.6. Synthèse des résultats.....	121
5.3.7. Forces et limites de l'étude .....	121
5.3.8. Comparaison des résultats à la littérature .....	122
5.4. Objectif 2b : Exposition aux moisissures et asthme .....	125
5.4.1. Analyses statistiques.....	126
5.4.2. Population d'étude.....	128
5.4.3. Caractéristiques de la population d'étude.....	130
5.4.4. Exposition aux moisissures et asthme actuel.....	132
5.4.5. Exposition aux moisissures et score de symptômes d'asthme.....	134
5.4.6. Exposition aux moisissures et contrôle de l'asthme.....	137
5.4.1. Exposition aux moisissures et phénotypes inflammatoires.....	139
5.4.2. Synthèse des résultats.....	141
5.4.3. Forces et limites de l'étude .....	141
5.4.4. Comparaison des résultats à la littérature .....	141
6. DISCUSSION .....	146
6.1. Discussion générale des résultats.....	146
6.2. Retombées en clinique et en santé publique .....	154
6.3. Perspectives .....	155
6.4. Conclusion générale .....	158
7. REFERENCES .....	159
8. ANNEXES .....	179

8.1. Questionnaires sur la santé respiratoire et le logement.....	179
8.2. Résultats complémentaires Objectif 1a .....	183
8.3. Résultats complémentaires Objectif 1b.....	194
8.4. Résultats complémentaires Objectif 2a .....	198
8.5. Résultats complémentaires Objectif 2b.....	214

## **Financements**

---

Cette thèse a été financée par la fondation pour la recherche médicale (FRM, ECO202006011654).

## **Liste des communications et publications issues des travaux de thèse**

---

### **Articles publiés**

Tsiavia T, Henny J, Goldberg M, Zins M, Roche N, Orsi L, Nadif R. Blood inflammatory phenotypes were associated with distinct clinical expressions of asthma in adults from a large population-based cohort. *eBioMedicine*. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103875>.

Tsiavia T, Fréalle E, Bex V, Dumas O, Goldberg M, Le Moual N, Ribet C, Roche N, Savouré M, Zins M, Leynaert B, Orsi L, Nadif R. Determinants of mouldy area size in dwellings from the French CONSTANCES population-based cohort, *Building and Environment*. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.110606>.

### **Article en préparation**

Tsiavia T, Fréalle E, Bex V, Dumas O, Goldberg M, Le Moual N, Ribet C, Roche N, Savouré M, Varraso R, Zins M, Leynaert B, Orsi L, Nadif R. Dwelling mouldy area size and asthma in adults from the French CONSTANCES cohort.

### **Communications**

#### **- Communication au « Journées de Recherche Respiratoire » Septembre 2020**

Tsiavia T, Goldberg M, Zins M, Orsi L, R. Nadif R. Phénotypes inflammatoires sanguins de l'asthme : analyse des données de la cohorte CONSTANCES. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.014>

#### **- Communication orale lors du congrès de la « Société de Pneumologie de Langue Française » Janvier 2021**

Tsiavia T, Goldberg M, Zins M, Orsi L, R. Nadif R. Hétérogénéité de l'asthme selon les phénotypes inflammatoires sanguins dans la cohorte CONSTANCES. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.11.024>

- **Communication orale lors du congrès de « l'European Respiratory Society »  
Septembre 2021**

Tsiavia T, Goldberg M, Zins M, Roche N, Orsi L, R. Nadif R. Blood inflammatory phenotypes of asthma in the CONSTANCES cohort.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.OA4217>

- **Communication orale lors du congrès de « IndoorAir » Juin 2022, Kuopio**

Tsiavia T, Fréalle E, Bex V, Dumas O, Goldberg M, Le Moual N, Savouré M, Varraso R, Zins M, Leynaert B, Orsi L, Nadif R. Investigation of indoor mould area in French dwellings: the CONSTANCES cohort

- **Communication affichée lors du congrès de « l'European Respiratory Society »  
Septembre 2022, Barcelone**

Tsiavia T, Fréalle E, Bex V, Dumas O, Goldberg M, Le Moual N, Ribet C, Roche N, Savouré M, Varraso R, Zins M, Leynaert B, Orsi L, Nadif R. Dwelling visible mould exposure increased asthma symptom score in the CONSTANCES cohort.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4408>

- **Communication affichée lors du congrès de « International Society for  
Environmental Epidemiology » Septembre 2022, Athènes**

Tsiavia T, Fréalle E, Bex V, Dumas O, Goldberg M, Le Moual N, Ribet C, Savouré M, Varraso R, Zins M, Leynaert B, Orsi L, Nadif R. Dwelling mouldy area size and current asthma in adults from the French CONSTANCES cohort.  
<https://doi.org/10.1289/isee.2022.P-0929>

- **Communication affichée lors du congrès de « l'European Respiratory Society »  
Septembre 2023**

Tsiavia T, Henny J, Goldberg M, Ribet C, Zins M, Roche N, Orsi L, Nadif R. Blood inflammatory phenotypes and clinical characteristics as determinants of persistent asthma in the CONSTANCES cohort.

## Liste des abréviations

---

ADN	Acide désoxyribonucléique
ACT	Test de contrôle de l'asthme
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ANOVA	Analyse de la variance
Anses	Agence française de sécurité sanitaire des aliments, de l'environnement et du travail
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BALA	Béta-2 agonistes à longue durée d'action
BACA	Béta-2 agonistes à courte durée d'action
BB	Bas reste bas
BE	Bas devient élevé
BEP	Brevet d'études professionnelles
BEPC	Diplôme national du brevet
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAP	Certificat d'aptitude professionnelle
CES	Centre d'Examens de Santé
CFG	Certificat de formation générale
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNAV	Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNIS	Conseil National de l'Information Statistique
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
COV	Composés organiques volatils
COVm	Composés organiques volatils microbiens
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CSO	Corticostéroïdes oraux
CVF	Capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
EB	Elevé devient bas
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EE	Elevé reste élevé
EGEA	Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme
EOS	Eosinophiles
EPICES	Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé
ERS	European Respiratory Society
FCS	Fully conditional specification
FDep	Indice de défavorisation sociale
GINA	Global Initiative for Asthma
GLI	Global Lung Initiative
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GWAS	Genome Wide Association Study
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance

IgE	Immunoglobuline E
IFN- $\gamma$	Interféron $\gamma$
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSERM	Institut National de la santé et de la Recherche Médicale
IQR	Ecart interquartile
LIN	Limite inférieure de la normale
MRC	Medical research council
NEU	Neutrophiles
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Next-generation sequencing
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural killer
NO <sub>2</sub>	Dioxyde d'azote
O <sub>3</sub>	Ozone
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds-ratio
pH	Potentiel hydrogène
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
RA	Rhinite allergique
RNA	Rhinite non allergique
ROC	Receiver Operating Characteristic
RSM	Rapport de score moyen
SO <sub>2</sub>	Dioxyde de soufre
Th	T-helper cell
TGF	Transforming growth factor
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor- $\alpha$
TSLP	Lymphopoiétine stromale thymique
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VMC	Ventilation mécanique contrôlée
WGS	Whole-genome sequencing

## Liste des figures

---

Figure 1 : Hétérogénéité phénotypique de l'asthme.....	31
Figure 2 : Identification des phénotypes inflammatoires de l'asthme. ....	34
Figure 3 : Cycle de vie des moisissures.....	41
Figure 4 : Arbre des causes de présence de moisissures sur les éléments de construction .....	43
Figure 5 : Objectifs spécifiques de la thèse.....	51
Figure 6 : Répartition des CES participant à CONSTANCES.....	53
Figure 7 : objectif 1a, identifier et caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez des asthmatiques adultes en population générale.....	66
Figure 8 : Diagramme de flux pour l'identification et la caractérisation des quatre phénotypes inflammatoires à l'inclusion .....	71
Figure 9 : Prévalence brute de l'asthme vie et actuel par région.....	72
Figure 10 : Prévalence brute de l'asthme actuel selon le sexe et l'âge.....	72
Figure 11 : Distribution des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques actuels selon le sexe et l'âge .....	78
Figure 12 : Associations entre réveil dû à une quinte de toux, bronchite chronique, et dyspnée, et asthme neutrophilique selon statut tabagique .....	81
Figure 13 : Les différents scénarios à la réinvitation.....	85
Figure 14 : Diagramme de flux pour l'identification et la caractérisation des phénotypes inflammatoires à la réinvitation.....	86
Figure 15 : Diagramme de flux pour l'étude des associations entre phénotypes inflammatoires à l'inclusion et persistance de l'asthme à la réinvitation.....	91
Figure 16 : Objectif 1b, évolution des phénotypes .....	95
Figure 17 : Diagramme de flux de l'objectif 1b - évolution des phénotypes .....	96
Figure 18 : Objectif 2a, état de la contamination par les moisissures dans les logements français .....	102
Figure 19 : Diagramme de flux pour décrire l'état de la contamination par les moisissures dans les logements français et étudier ses déterminants .....	105

Figure 20 : Diagramme de Venn avec le nombre de participants ayant déclaré des moisissures visibles par pièce (n=22 915) .....	111
Figure 21 : Pourcentage de logements ayant des moisissures visibles* par région ...	112
Figure 22 : Caractéristiques des logements selon la surface maximale moisie .....	118
Figure 23 : Objectif 2b, exposition aux moisissures et asthme .....	125
Figure 24 : Prise en compte des données de santé respiratoire à la réinvitation chez les participants ayant fait deux réinvitations.....	126
Figure 25 : Diagramme de flux pour l'étude d'association entre exposition aux moisissures et asthme.....	129

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Principales définitions de l'asthme en épidémiologie.....	29
Tableau 2 : Caractéristiques des 15 019 asthmatiques actuels inclus dans les analyses .....	74
Tableau 3 : Caractéristiques associées aux neutrophiles et aux éosinophiles chez les asthmatiques actuels (n=15 019).....	76
Tableau 4 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires.....	79
Tableau 5 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires selon le sexe .....	80
Tableau 6 : Caractéristiques des 2 384 asthmatiques actuels inclus dans les analyses	87
Tableau 7 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires à la réinvitation.....	89
Tableau 8 : Caractéristiques à l'inclusion des participants selon la persistance de l'asthme actuel.....	92
Tableau 9 : Evolution des phénotypes inflammatoires.....	97
Tableau 10 : Associations entre évolution des neutrophiles et expressions cliniques de l'asthme.....	98
Tableau 11 : Associations entre évolution d'éosinophiles et expressions cliniques de l'asthme.....	99
Tableau 12 : Caractéristiques des participants, du logement et des comportements des occupants chez tous les participants et par type de logement.....	107
Tableau 13 : Description de la contamination par les moisissures dans les logements, par type de logement .....	109
Tableau 14 : Associations entre les caractéristiques du logement et les comportements des occupants avec l'odeur de moisi et les moisissures visibles.....	117
Tableau 15 : Caractéristiques du logement, comportements des occupants et surface maximale moisie (n=102 263).....	119

Tableau 16 : Caractéristiques des participants et du logement selon le type de logement .....	131
Tableau 17 : Associations entre exposition aux moisissures et asthme actuel .....	133
Tableau 18 : Associations entre l'exposition aux moisissures et le score de symptômes d'asthme .....	136
Tableau 19 : Associations entre l'exposition aux moisissures et le contrôle de l'asthme .....	138
Tableau 20 : Caractéristiques des participants selon le nombre de neutrophiles ou d'éosinophiles sanguins .....	139
Tableau 21 : Associations entre l'exposition aux moisissures et les phénotypes inflammatoires (n=1 273) .....	140

## 1. INTRODUCTION GENERALE

Les principales maladies respiratoires chroniques sont l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'asthme est la maladie respiratoire chronique la plus courante avec 262,4 millions de personnes atteintes dans le monde en 2019 [1]. En France, l'asthme touche environ un adulte sur dix [2–4]. Les symptômes respiratoires associés à l'asthme sont une respiration sifflante, un essoufflement, une sensation d'oppression dans la poitrine et une toux. Ces symptômes varient d'un individu à l'autre, et peuvent varier en fréquence et en intensité au cours du temps pour un même individu. L'asthme est donc considéré comme un syndrome complexe à présentation très hétérogène englobant différents phénotypes plutôt que comme une maladie unique [5]. Selon le Centre de Ressources Textuelles et Lexicales, un phénotype se définit comme « l'ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, d'un organisme dus aux facteurs héréditaires (génotype) et aux modifications apportées par le milieu environnant » [6]. En 2018, un groupe d'experts dans l'asthme constitué de cliniciens et de chercheurs a publié un article d'opinion dans lequel ils recommandaient de déconstruire l'asthme pour identifier des phénotypes traitables [7]. Une meilleure compréhension de ces phénotypes, et en particulier de leur présentation clinique et du type d'inflammation sous-jacent, améliorerait la compréhension et la gestion de la maladie.

L'asthme est une maladie inflammatoire. Les éosinophiles et les neutrophiles sont les cellules clés inflammatoires impliquées dans sa physiopathologie ; ils permettent d'identifier des phénotypes inflammatoires dans le crachat induit ou dans le sang à partir de valeurs seuils. Longtemps associée à une inflammation éosinophilique, l'inhibition de l'inflammation des voies respiratoires par les corticostéroïdes inhalés a été la pierre angulaire dans le traitement de l'asthme. Cependant, ce traitement reste sous-optimal chez les patients dont l'asthme n'est pas associé à une inflammation éosinophilique [8]. L'asthme éosinophilique sévère est le phénotype inflammatoire le plus étudié. L'intérêt pour l'asthme non éosinophilique ou non inflammatoire a grandi

ces dernières années. Les premières études sur les phénotypes inflammatoires chez l'adulte ont été réalisées à partir des éosinophiles et des neutrophiles dans les expectorations induites [9,10] et dans le cadre de la recherche clinique. Cependant, l'obtention d'expectorations induites est peu adaptée aux études épidémiologiques, contrairement à la prise de sang. Les travaux de Nadif *et al.* [11] ont été les premiers à souligner l'intérêt d'étudier les phénotypes inflammatoires de l'asthme dans les études épidémiologiques à partir d'éosinophiles et de neutrophiles sanguins. Dans l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA, <https://egeanet.vjf.inserm.fr/index.php/fr/>), une étude cas-témoin et familiale sur l'asthme, les valeurs seuils de 250 cellules/mm<sup>3</sup> et 5 000 cellules /mm<sup>3</sup> respectivement pour les éosinophiles et les neutrophiles ont permis de définir quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez l'adulte. Ces phénotypes inflammatoires étaient associés à des caractéristiques cliniques spécifiques de l'asthme et à une évolution de l'asthme différente 10 ans plus tard [11,12]. Ces quatre phénotypes inflammatoires sanguins n'avaient jamais été identifiés et caractérisés chez l'adulte en population générale, et les facteurs de risque associés à l'asthme éosinophilique et à l'asthme neutrophilique étaient mal connus [13].

L'asthme est une maladie multifactorielle et des facteurs comportementaux, sociaux, génétiques et environnementaux sont impliqués dans son apparition et/ou son développement et son aggravation [14]. Parmi les facteurs environnementaux, l'exposition aux moisissures en environnement intérieur est l'un des principaux facteurs de risque évitables de l'asthme, et nous passons la plupart de notre temps en environnement intérieur et notamment à notre domicile. Bien que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ait reconnu la nécessité de garantir l'accès à un environnement intérieur sain comme un droit humain fondamental, 16% des logements français présentaient des moisissures visibles dans la première enquête nationale sur le logement réalisée entre septembre 2003 et décembre 2005 [15]. En 2018, une revue de la littérature issue du travail mené par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, de l'environnement et du travail (Anses) a conclu qu'il existait

un niveau de preuve suffisant d'une relation causale de l'exposition aux moisissures de l'air intérieur dans le développement et l'exacerbation de l'asthme chez les enfants [16]. Chez les adultes, les études étaient trop peu nombreuses et les résultats trop divergents pour pouvoir conclure à un niveau de preuve même limité. L'Anses soulignait également la nécessité de réaliser une étude en population générale pour caractériser la contamination par les moisissures dans les logements français, en intégrant des questions spécifiques et individualisées sur l'odeur de moisi, la présence de moisissures visibles et la surface moisie [17].

Les mécanismes par lesquels les moisissures affectent la santé respiratoire restent mal connus, et des mécanismes allergiques et non allergiques ont été proposés [18]. L'exposition aux moisissures induit des réponses immunitaires innées ou adaptatives impliquant les lymphocytes helper de type 1 (Th1), de type 2 (Th2) et de type 17 (Th17) [19,20], qui pourraient expliquer une partie de l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme [13,21]. A notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'avait étudié les associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme éosinophilique ou neutrophilique chez l'adulte en population générale.

Cette thèse a donc pour objectif général d'identifier et de caractériser quatre phénotypes inflammatoires de l'asthme à partir des éosinophiles et neutrophiles sanguins, et d'étudier leur association avec l'exposition aux moisissures de l'air intérieur chez l'adulte en population générale. Pour répondre à cet objectif général, quatre objectifs spécifiques ont été définis : 1) Identifier et caractériser les phénotypes paucigranulocytique, neutrophilique, éosinophilique et mixte, et étudier leurs associations avec l'évolution de l'asthme ; 2) Etudier l'évolution à quatre ans de ces phénotypes inflammatoires ; 3) Décrire l'état de la contamination par les moisissures dans les logements français et étudier les déterminants de cette contamination; 4) Etudier l'association entre l'exposition aux moisissures de l'air intérieur et l'asthme et ses caractéristiques dont les phénotypes inflammatoires.

Ce manuscrit de thèse est organisé en cinq chapitres. Le premier chapitre présente un état des connaissances sur les aspects cliniques et épidémiologiques de l'asthme, son hétérogénéité et ses facteurs de risque avec un focus sur la contamination par les moisissures de l'air intérieur. Le deuxième chapitre présente les différents objectifs de la thèse. Le troisième chapitre décrit les méthodes utilisées pour répondre aux différents objectifs de la thèse, dont la population d'étude, les principales variables d'intérêt ainsi que les analyses statistiques communes à tous les objectifs. Le quatrième chapitre présente et discute les résultats des objectifs spécifiques de la thèse. Enfin, le dernier chapitre présente une synthèse des résultats suivie d'une discussion générale, les retombés en santé publique de ces travaux ainsi qu'une présentation des perspectives de ce travail.

## 2. ETAT DE L'ART

Ce premier chapitre comprend deux parties. La première partie porte sur la définition de l'asthme, ses aspects cliniques, épidémiologiques, son hétérogénéité ainsi que ses facteurs de risque. La deuxième partie se focalise sur la caractérisation des expositions aux moisissures de l'air intérieur : elle présente un état de la littérature sur les associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme et sur les mécanismes biologiques sous-jacents associés.

### 2.1. Asthme

#### 2.1.1. Manifestation clinique de l'asthme

Selon le "Global Initiative for Asthma (GINA) », **l'asthme** se définit comme une maladie hétérogène, caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires. La crise d'asthme se caractérise par la triade gêne respiratoire (ou dyspnée), toux et sifflement (ou sibillance à renforcement expiratoire) [22]. Elle résulte d'une réduction du débit d'air due à une hypertrophie de la paroi des bronches, une bronchoconstriction ou un rétrécissement des voies respiratoires et à une hypersécrétion de mucus par le biais de phénomènes inflammatoires [23]. L'asthme peut également se manifester uniquement par une sensation d'oppression thoracique, un essoufflement à l'effort isolé ou par une toux persistante [24]. Ces manifestations peuvent survenir à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit, plus fréquemment en pleine nuit entraînant le réveil par une crise d'essoufflement, une oppression thoracique ou par une quinte de toux. La fréquence ainsi que l'intensité des symptômes peuvent varier dans le temps ou d'un individu à un autre, allant d'une simple gêne à une véritable sensation d'étouffement. Ces symptômes sont réversibles spontanément ou sous traitement et peuvent être déclenchés par l'activité physique, le rire, les allergènes, les irritants ou l'air froid. Les asthmatiques peuvent être asymptomatiques, avec des phases de rémission clinique qui ne nécessitent aucune de

prise de traitement [25]. Certains asthmatiques, en revanche, éprouvent une gêne permanente pour respirer.

**Le diagnostic d'asthme**, tant chez l'enfant que chez l'adulte, reste difficile à établir dans la pratique et peut entraîner un sur-diagnostic ou un sous-diagnostic [26,27]. Selon le dernier rapport du GINA, les caractéristiques servant à poser un diagnostic d'asthme sont les antécédents des symptômes respiratoires évocateurs et l'observation d'une limitation du débit expiratoire ou obstruction bronchique, et de sa variation [28]. La recherche de trouble ventilatoire obstructif repose sur de données de spirométrie ou la mesure de la variabilité du débit expiratoire de pointe (DEP) en cas d'indisponibilité de cette dernière. L'obstruction bronchique est appréciée par une diminution du rapport de Tiffeneau-Pinelli qui est le rapport entre le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). Ce rapport est normalement supérieur à 0,75-0,80 chez l'adulte et supérieur à 0,90 chez l'enfant [29]. Cette valeur définissant l'obstruction bronchique est actuellement remplacée de préférence par la limite inférieure de la normale (LIN) issue des équations de référence de la « Global Lung Function initiative (GLI) ». De nombreux spiromètres récents incluent désormais ces équations, utilisables de 3 à 95 ans, et multi-ethniques. Les tests de la fonction pulmonaire doivent être effectués par des opérateurs bien formés et avec un équipement bien entretenu et régulièrement calibré. La spirométrie est indiquée en première intention lors de l'évaluation initiale [30]. En cas d'urgence clinique, elle peut être reportée à la consultation ultérieure, mais la confirmation du diagnostic peut être plus difficile lorsque les patients commencent un traitement à base de Corticostéroïdes inhalés (CSI), car leurs examens cliniques peuvent alors être tout à fait normaux [31]. La confirmation précoce de la présence d'une limitation persistante du débit expiratoire peut éviter des diagnostics thérapeutiques inutiles ou des retards dans la mise en œuvre d'autres examens.

La spirométrie peut confirmer à la fois la limitation persistante du débit expiratoire et **la réversibilité**. Dans la pratique clinique, une fois l'obstruction bronchique confirmée,

la variation de la limitation du débit expiratoire est généralement évaluée à partir de la variation du VEMS ou du DEP. En cas de diminution du VEMS, la variation du débit expiratoire est appréciée par un test de réversibilité qui évalue l'amélioration du VEMS après inhalation d'un bronchodilatateur. Une différence entre les VEMS pré- et post bronchodilatateur supérieure à 12% et à 200 mL indique la réversibilité. Bien que le VEMS obtenu par spirométrie soit plus fiable que le DEP, l'accès à la spirométrie dans les pays en développement est souvent très limité ou inabordable. Le DEP est mesuré à l'aide d'un débitmètre de pointe encore appelé « peak flow ». Des mesures répétées sur une période de 1 à 2 semaines peuvent aider à confirmer la limitation réversible du débit aérien et le diagnostic d'asthme en montrant une variabilité excessive du DEP (>20%). Un DEP normal n'exclut pas l'asthme. Cependant, il convient d'utiliser le même appareil à chaque fois, car les mesures peuvent varier d'un appareil à l'autre et ce jusqu'à 20%.

**L'asthme est une maladie incurable**, mais il est possible de gérer ses symptômes et de mener une vie tout à fait normale avec une bonne prise en charge [32]. Les objectifs à long terme de la prise en charge de l'asthme sont la réduction des risques et le maintien de son contrôle [30]. Ils visent à alléger le fardeau de la maladie et à réduire le risque de décès imputable à l'asthme, d'exacerbations, de lésions des voies respiratoires et d'effets indésirables des médicaments. La prise en charge s'inscrit dans un cycle continu d'évaluation, d'ajustement du traitement et de réévaluation de la réponse. L'évaluation porte sur l'identification des comorbidités, le contrôle des symptômes, les problèmes liés au traitement, ainsi que sur les facteurs de risques qui peuvent prédire la réponse au traitement. Le contrôle des symptômes est évalué par des questionnaires ACT (Asthma Control Test) et ACQ (Asthma Control Questionnaire). En épidémiologie, l'ACT est un outil largement utilisé qui fournit aux asthmatiques et à leurs médecins une mesure utile pour déterminer le niveau de traitement nécessaire [33]. L'ACT se compose de cinq questions qui correspondent chacune à une dimension du contrôle à savoir la limitation d'activités au quotidien, l'essoufflement, les symptômes nocturnes, l'utilisation de médicaments de secours et l'auto-évaluation, par

le patient, de son niveau de contrôle de manière rétrospective (4 dernières semaines). Il existe plusieurs versions de l'ACQ. Dans sa version à 5 items, il se compose des questions sur la limitation d'activités au quotidien, l'essoufflement, le sifflement, les symptômes matinaux au réveil et nocturnes au cours des 7 derniers jours. Les autres versions, ACQ-6 ou ACQ-7 incluent la question sur l'utilisation de médicaments de secours et la valeur du VEMS. Un mauvais contrôle des symptômes et/ou des exacerbations fréquentes ( $\geq 2/\text{an}$ ) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO), ou des exacerbations sévères ( $\geq 1/\text{an}$ ) nécessitant une hospitalisation indiquent que l'asthme est non contrôlé. L'asthme difficile à traiter, quant à lui, englobe les situations où malgré le traitement à dose moyenne ou élevée des CSI avec un deuxième contrôleur dont les bêta-2 agonistes à longue durée d'action (BALA) ou requérant un CSO d'entretien, l'asthme demeure non contrôlé. C'est également le cas lorsqu'un tel traitement est nécessaire pour maintenir un bon contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations. L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter malgré une bonne observance et une bonne technique d'inhalation. Il est recommandé d'avoir une approche avec une prise de décision partagée entre le patient et le médecin sur les options de traitement de l'asthme.

**Les traitements** sont principalement basés sur des médicaments, mais des stratégies non pharmacologiques sont également recommandées [30]. Les anti-inflammatoires et les bronchodilatateurs constituent les deux piliers du traitement médicamenteux pour l'asthme. Les traitements se déclinent en deux catégories : les traitements de fond et de secours. Les traitements de fond à savoir les CSI à faible dose ou les CSI à faible/moyenne dose couplés aux BALA sont utilisés comme traitement quotidien pour prévenir les exacerbations et maîtriser les symptômes sur le long terme. Pour soulager les symptômes aigus ou les crises ainsi que pour prévenir la bronchoconstriction à court terme induite par l'exercice, les traitements de secours comprenant les bêta-2 agonistes à courte durée d'action (BACA) sont utilisés en plus des traitements de fond. Les traitements sont ajustés selon les besoins individuels du patient avec une approche par paliers. Pour les patients ayant un asthme sévère, des thérapies complémentaires

peuvent être administrées incluant les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (tiotropium), les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, l'azithromycine à faible dose (adultes), les CSO et les biothérapies. Le choix du traitement dépend des caractéristiques cliniques et du phénotypage du patient (Th2 et non-Th2). Pour l'asthme à composante inflammatoire de type Th2, plusieurs biothérapies sont actuellement disponibles : l'anticorps monoclonal anti-Immoglobuline E (IgE, omalizumab), les anti-Interleukine 5 (IL-5, benralizumab, mepolizumab, reslizumab), les anti-IL-4 (dupilumab) et les anti-lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) (tezepelumab). Pour l'asthme non-Th2, des traitements tels que le tiotropium et l'azithromycine à faible dose peuvent être utilisés.

En complément du traitement pharmacologique, l'identification de facteurs modifiables et leur traitement/éviction ainsi que des stratégies non pharmacologiques sont également recommandées. Elles ont pour but de maîtriser les facteurs déclenchant et/ou aggravant les symptômes d'asthme et faciliter le contrôle des symptômes et réduire les risques. Ces recommandations non pharmacologiques sont de différents types. Voici quelques exemples des recommandations ayant un fort niveau de preuve [30] : 1) L'encouragement à une activité physique régulière est recommandé, de même que des conseils sur la manière de prévenir la bronchoconstriction induite par l'exercice. ; 2) Les patients devraient être encouragés à adopter un régime alimentaire sain, riche en fruits et légumes pour ses effets bénéfiques sur la santé en général ; 3) Pour aider les fumeurs à arrêter, il est essentiel de leur fournir des conseils et des programmes d'assistance au sevrage tabagique ; 4) Concernant la pollution de l'air intérieur, les asthmatiques sont encouragés à opter pour des sources de chauffage et de cuisson moins polluantes, et à éliminer autant que possible les sources de polluants vers l'extérieur.

### 2.1.2. Épidémiologie de l'asthme

L'asthme est une maladie chronique qui impose un lourd fardeau aux patients, à leur famille et à la collectivité. Bien que **le fardeau de l'asthme** ait diminué globalement dans le monde entre 1990 et 2019, en raison principalement d'une réduction de la mortalité plutôt qu'une réduction de la prévalence [34], l'asthme est la maladie respiratoire chronique la plus courante et demeure une préoccupation de santé publique importante. L'asthme affectait 262,4 millions de personnes dans le monde en 2019 [1] et ce chiffre pourrait augmenter d'ici 2025 avec 100 millions de personnes supplémentaires en raison de changement des modes de vie et de l'urbanisation [35]. A l'échelle mondiale, les régions où les cas prévalents sont les plus nombreux étaient l'Asie du Sud, avec 39,9 millions de cas, suivie de l'Amérique du Nord, avec 35,6 millions de cas, et de l'Europe de l'Ouest, avec 27 millions de cas [36]. En France, l'asthme touche environ un adulte sur dix [2–4], et près de 1 000 personnes meurent encore d'asthme chaque année [37]. Le coût moyen de l'asthme lié aux médicaments, aux hospitalisations, et aux consultations médicales a été estimé à 757 € par patient/an en France [38].

Parvenir à une **définition** consensuelle **de l'asthme** demeure **une tâche complexe**, en particulier en épidémiologie, où la spirométrie n'est pas toujours réalisable [39]. Dans les études épidémiologiques, plusieurs définitions de l'asthme existent chez l'enfant et chez l'adulte [40]. Chez les enfants de moins de 6 ans, l'asthme est souvent défini par des épisodes de sifflements [41]. Chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, 60 définitions différentes de l'asthme ont été rapportées, la majorité d'entre elles repose sur un asthme diagnostiqué par un médecin, avec ou sans autres symptômes ou prise de médicaments, et très peu d'entre elles incluent la spirométrie dans la définition [42]. Chez l'adulte, plusieurs définitions existent également et la plupart d'entre elles sont basées sur des questionnaires standardisés. Ces questionnaires sont l'outil privilégié pour identifier les participants asthmatiques en épidémiologie, notamment dans les échantillons de grande taille. Les questionnaires référents sont ceux de l'étude ISAAC

« l'International Study of Asthma and Allergies in Childhood » pour les enfants et les adolescents et ceux de l'étude ECRHS « European Community Respiratory Health Survey » pour les adultes, avec quelques adaptations .

Dans les études épidémiologiques, la **définition dichotomique** de l'asthme la plus utilisée est la réponse à la question « *Avez-vous déjà eu de l'asthme ?* » qui permet de définir l'asthme vie. La réponse positive à la question subsidiaire « *Cela a-t-il été confirmé par un médecin ?* » définit l'asthme vie diagnostiqué par un médecin. L'asthme actuel et le score de symptômes d'asthme sont définis à partir de questions sur les symptômes respiratoires dont la survenue a eu lieu dans les 12 derniers mois. **L'asthme actuel** a été défini dans l'étude ECRHS II [45] chez les participants ayant un asthme confirmé par un médecin par la déclaration au cours des 12 derniers mois 1) d'une crise d'asthme ou 2) de symptômes respiratoires : sifflements dans la poitrine accompagnés ou non d'un essoufflement, réveil dû à une sensation de gêne respiratoire, crise d'essoufflement au repos, crise d'essoufflement à l'effort, ou réveil dû à une crise d'essoufflement, ou 3) de prise de traitement pour l'asthme. D'autres définitions de l'asthme actuel existent et incluent différemment les trois domaines que sont la crise, les symptômes d'asthme et le traitement dans d'autres études [39,46]. **Le score de symptômes d'asthme** permet de prendre en compte plusieurs dimensions de la maladie et représente un continuum. Il a été décrit initialement par Pekkanen *et al.* [47] puis par Sunyer *et al.* [48] deux ans après. Ce score, qui varie de 0 à 5, est la somme de la présence (ou non) dans les 12 derniers mois de cinq symptômes respiratoires : sifflements dans la poitrine accompagnés de crises d'essoufflement, réveil avec une sensation de gêne respiratoire, crise d'essoufflement après un effort intense, crise d'essoufflement au repos et réveil dû à une crise d'essoufflement. Son utilisation permet d'étudier les symptômes chez tout le monde que ce soit chez ceux ayant déclaré un asthme ou pas et d'identifier les participants non diagnostiqués asthmatiques. Les variations des méthodes pour diagnostiquer l'asthme, qui peuvent différer d'une région à l'autre, n'ont pas d'impact sur le score [49]. Son utilisation permet d'augmenter la puissance statistique des analyses tout en diminuant les biais

dans les associations entre les facteurs de risque et l'asthme, et améliore ainsi la capacité à identifier les facteurs de risque [48].

Pour évaluer **le contrôle de l'asthme**, nous avons privilégié l'ACT qui se compose de cinq questions. Chaque question est évaluée sur une échelle de 5 points, avec un score total allant de 5 à 25. Un score plus élevé indique un meilleur contrôle de l'asthme. Le score ACT peut être classé selon différentes catégories. La classification la plus couramment utilisée dans les études épidémiologiques est en deux classes : l'asthme contrôlé (score de 20 à 25) et l'asthme mal contrôlé (score <20) [50]. D'autres études [51] adoptent une classification en quatre catégories : asthme contrôlé (score à 25), partiellement contrôlé (score de 20 à 24), mal contrôlé (score de 16 à 19) et très mal contrôlé (score  $\leq 15$ ). Enfin, certaines études utilisent une classification en trois catégories, comme celle proposée par le GINA [23] : asthme contrôlé (score de 20 à 25), asthme mal contrôlé (score de 16 à 19) et asthme très mal contrôlé (score  $\leq 15$ ). Une autre classification en trois catégories a été également utilisée [52,53]: asthme contrôlé (score à 25), partiellement contrôlé (score de 20 à 24) et mal contrôlé (score <20). Le Tableau 1 résume les principales définitions de l'asthme présentées ci-dessus.

Tableau 1 : Principales définitions de l'asthme en épidémiologie

<b>Définitions de l'asthme</b>	<b>Basé sur une réponse positive ou la déclaration</b>
Sifflement vie [54]	Votre enfant a-t-il/elle eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque dans le passé ? ou Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque dans le passé ?
Sifflement, dans les 12 derniers mois [54]	Votre enfant a-t-il/elle eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque durant les 12 derniers mois ? ou Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque durant les 12 derniers mois ?
Asthme vie (ECHRS/ISAAC) [54,55]	Avez-vous déjà eu de l'asthme ?
Asthme confirmé par un médecin (ECHRS/ISAAC) [54,55]	Cela a-t-il (asthme) été confirmé par un médecin ?
Asthme actuel, dans les 12 derniers mois (ECHRS) [45]	Crise d'asthme ou prise de traitements pour asthme ou au moins un des cinq symptômes suivants : sifflements dans la poitrine, réveil avec une sensation de gêne respiratoire, crise d'essoufflement au repos, crise d'essoufflement après un effort intense, ou réveil dû à une crise d'essoufflement
Score de symptômes d'asthme, dans les 12 derniers mois [47,48]	Sifflements dans la poitrine accompagnés de crises d'essoufflement Réveil avec une sensation de gêne respiratoire Crise d'essoufflement après un effort intense Crise d'essoufflement au repos Réveil dû à une crise d'essoufflement
Asthma Control Test (ACT), dans les 4 dernières semaines ([50]	Votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ? Avez-vous été essoufflé ? Les symptômes d'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression, ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ? Avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol ou terbutaline) ? Comment évalueriez-vous votre asthme ?

### 2.1.3. Hétérogénéité de l'asthme

Considéré initialement comme une maladie unique, il est maintenant admis qu'il n'y a pas un asthme mais des asthmes. Le concept d'asthme a évolué au fil des ans jusqu'à l'approche récente visant à déconstruire l'asthme pour identifier des phénotypes traitables [7]. Un phénotype se définit comme « l'ensemble des caractères observables, apparents, d'un individu, d'un organisme dus aux facteurs héréditaires (génotype) et aux modifications apportées par le milieu environnant ». Historiquement, la principale distinction phénotypique s'est faite entre l'asthme allergique (ou atopique) et non-allergique, et en fonction de l'âge de début de l'asthme [56]. Rackeman, en 1947, soulignait que les antécédents, le traitement et le pronostic différaient entre l'asthme débutant avant l'âge de 30 ans et celui débutant après l'âge de 40 ans [57]. Selon l'âge de début (avant 30 ans/après 40 ans), l'asthme était classé comme allergique ou non-allergique respectivement. Les travaux de Robinson *et al.* [58] sur la caractérisation de deux sous-types de lymphocytes T-helper (Th1 et Th2) ont ensuite marqué un tournant dans l'évolution du concept de l'asthme puisqu'ils ont permis de définir l'asthme Th2 (Figure 1) [59]. La description de cette maladie est devenue encore plus complexe suite à la découverte d'un sous-groupe de patients ayant un asthme sévère avec une inflammation neutrophilique des voies respiratoires conduisant à la notion d'asthme neutrophilique [59]. A ce jour, l'asthme englobe plusieurs phénotypes qui peuvent se chevaucher [56,59]. Elisabeth Bell [60] et Sally Wenzel [61] ont été les premières à proposer une synthèse de ces phénotypes. Dans sa synthèse, Wenzel a présenté pour la première fois les phénotypes inflammatoires qui constituent l'une des trois grandes catégories des phénotypes suivantes : 1) les phénotypes définis par des critères cliniques ou physiologiques tels que la sévérité, l'exacerbation, la résistance au traitement et l'âge de début ; 2) les phénotypes liés à des déclencheurs environnementaux tels que l'aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, les allergènes ou irritants professionnels, les menstruations et l'exercice physique ; et 3) les phénotypes inflammatoires tels que les phénotypes éosinophilique, neutrophilique et paucigranulocytaire.

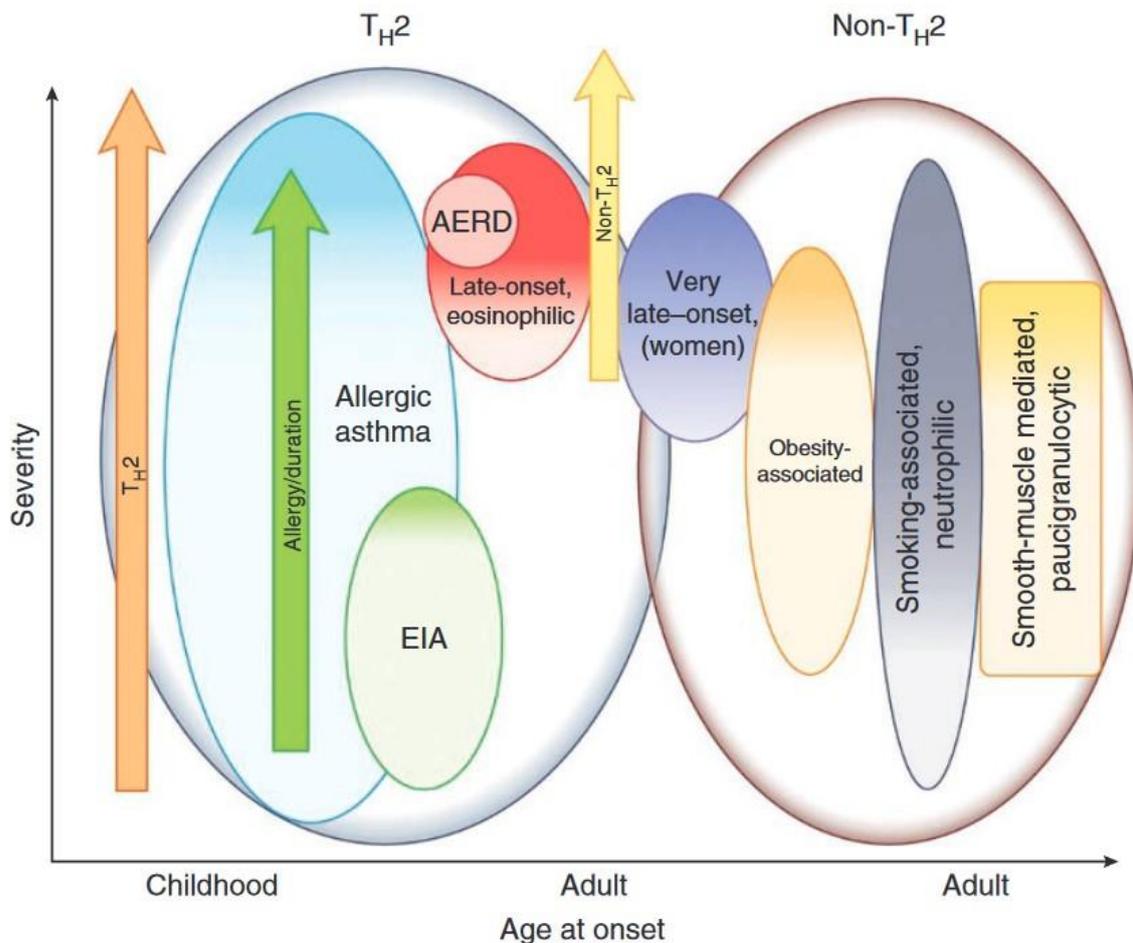


Figure 1 : Hétérogénéité phénotypique de l'asthme

Figure issue de l'article de Wenzel et *al.* [5]. L'intensité des couleurs représente le degré de sévérité ; les tailles relatives des sous-cercles suggèrent les proportions relatives des individus concernés. EIA : asthme induit par l'exercice, AERD : maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine.

L'hétérogénéité de l'asthme rend difficile l'élucidation des mécanismes physiopathologiques de la maladie. Malgré les nombreuses recherches visant à identifier des phénotypes, de nombreuses lacunes subsistent dans notre connaissance de la complexité de la maladie. Au cours des dernières années, l'identification des phénotypes de l'asthme chez les adultes a évolué d'une approche conventionnelle à une approche non supervisée ou « data-driven ». Cette approche non supervisée permet de définir des sous-groupes ou des clusters homogènes d'asthmatiques à partir d'un grand nombre de données observées, dont des caractéristiques cliniques,

fonctionnelles, inflammatoires, allergiques/atopiques, de traitement et de comportement. Les résultats des études utilisant cette approche sont très hétérogènes en raison des différences dans le choix de la méthode statistique et des variables, ainsi que dans les phénotypes identifiés [62]. A noter que certains des phénotypes identifiés correspondaient à ceux décrits précédemment par des approches conventionnelles dont ceux décrits dans l'article de Sally Wenzel [5]. Selon les mécanismes inflammatoires sous-jacents mis en jeu dans l'asthme, Woodruff *et al.* [63] avaient classé l'asthme en deux groupes : l'asthme avec réponse de type 2 (Th2) qui inclut des phénotypes allergique et non-allergique et implique une inflammation éosinophilique, et l'asthme avec réponse non-Th2 qui implique une inflammation neutrophilique, les voies Th1/Th17 et une inflammation neurogène [59,64]. Cette thèse s'intéresse aux phénotypes inflammatoires et la partie qui suit décrit en détail l'asthme éosinophilique et l'asthme non éosinophilique.

#### **2.1.4. Asthme éosinophilique et non éosinophilique**

Comme dit précédemment, les **éosinophiles** et les **neutrophiles** sont les deux cellules clés inflammatoires dans l'asthme. Les éosinophiles et les neutrophiles sont des granulocytes à différenciation terminale dérivés de la même cellule souche, dont l'un est doté d'un noyau bilobé et de granules acidophiles (éosinophile) et l'autre d'un noyau irrégulier formé de plusieurs lobes reliés entre eux (neutrophile). Les éosinophiles jouent un **rôle** dans les réponses innées et adaptatives du système immunitaire. Tandis que les neutrophiles sont des acteurs majeurs dans l'immunité acquise et innée qui est activée lors d'une infection (virale, bactérienne) ou lors d'une exposition environnementale irritante, telle que l'exposition aux particules, à l'ozone, aux endotoxines ou aux moisissures. Le **recrutement** d'éosinophiles et de neutrophiles est régulé par plusieurs cytokines. Le recrutement d'éosinophiles dans la moelle osseuse est spécifiquement et fortement régulé par l'IL-5, avec le soutien de l'IL-3 et des éotaxines [65]. Les neutrophiles sont recrutés par l'IL-8, l'IL-17 produit par les cellules Th17, le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ou l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ )

produit principalement par les cellules « natural killer (NK) » et les cellules Th1 [13]. Ces deux cellules sont capables de **libérer** un très grand nombre de cytokines. Les éosinophiles contribuent activement aux cascades inflammatoires, par la production et la libération de diverses chimiokines, interleukines, médiateurs lipidiques et autres facteurs de croissance [66]. En effet, les éosinophiles stockent l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-25, qui contribuent à la voie inflammatoire Th2 et la potentialisent. L'inflammation neutrophilique dans l'asthme est liée à des marqueurs d'inflammation systémique tels que l'IL-6, la protéine C-réactive et le TNF- $\alpha$  [13]. Les neutrophiles et leurs composants peuvent contribuer aux dommages épithéliaux et endothéliaux, favoriser la prolifération des cellules musculaires lisses et au remodelage des voies respiratoires, et stimuler la production de mucus [67].

**L'asthme** peut être défini comme **éosinophilique ou non éosinophilique**. Les mécanismes qui sous-tendent l'asthme éosinophilique ont fait l'objet de beaucoup plus d'attention que l'asthme non éosinophilique, ce qui a conduit à un manque de traitement disponible pour les patients avec un asthme non éosinophilique. Ces derniers sont moins susceptibles de répondre aux traitements habituels, y compris aux corticostéroïdes et aux médicaments biologiques ciblant les éosinophiles, et contribuent donc également à la gravité de la maladie. Cette dichotomisation est devenue donc de plus en plus utile aux cliniciens pour déterminer le meilleur traitement à prescrire. Environ la moitié des asthmatiques ont de l'asthme non éosinophilique [68]. La définition de l'asthme éosinophilique ou non éosinophilique est basée sur le nombre ou le pourcentage d'éosinophiles présents dans les prélèvements tissulaires, les expectorations, ou le sang [13]. Cette classification peut être établie de trois manières : la biopsie de la paroi bronchique par bronchoscopie, qui est une procédure relativement invasive et ne peut être pratiquée en routine sur les patients, la numération leucocytaire dans le crachat induit fréquemment utilisée en clinique, et la numération leucocytaire sanguine (Figure 2).

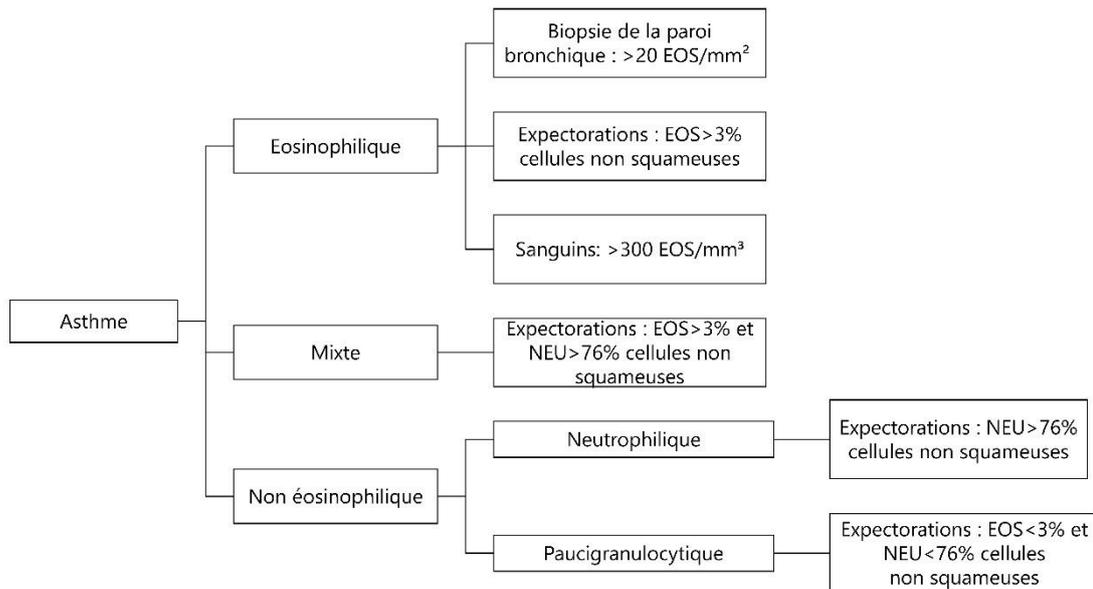


Figure 2 : Identification des phénotypes inflammatoires de l'asthme.

Les phénotypes inflammatoires de l'asthme comprennent les phénotypes éosinophilique, mixte, neutrophilique et paucigranulocytaire, et sont définis en fonction de la présence des éosinophiles (EOS) et neutrophiles (NEU) dans les voies aériennes ou dans le sang.

Figure issue de l'article de Carr *et al.* [13].

Bien que la **numération leucocytaire dans le crachat** soit considérée comme un reflet direct de l'inflammation pulmonaire et soit recommandée par le groupe d'experts du « National Institutes of Health (NIH) » pour la normalisation des biomarqueurs pour la recherche clinique sur l'asthme [69], les exigences techniques pour le traitement des crachats et le comptage des cellules peuvent limiter la faisabilité de son utilisation dans la pratique courante, et notamment en épidémiologie. La **numération leucocytaire sanguine** est moins invasive et plus facilement disponible. Son utilisation est biologiquement plausible, car les leucocytes infiltrants dans les voies respiratoires sont des cellules dérivées de la moelle osseuse qui accèdent aux voies respiratoires par la circulation sanguine. Plusieurs études ont rapporté que l'hyperéosinophilie sanguine a une bonne sensibilité et une bonne spécificité avec la numération d'éosinophiles dans le crachat [68,70–72]. L'asthme éosinophilique se caractérise par la présence d'un nombre élevé d'éosinophiles. En pratique clinique, la valeur seuil d'éosinophiles

sanguins utilisée pour définir l'asthme éosinophilique varie de 150 à 400 cellules/mm<sup>3</sup>, seuil qui a été établi à partir des études pharmacologiques portant sur les traitements biologiques ciblant les éosinophiles [73–75]. Le seuil de 300 cellules/mm<sup>3</sup> est le plus fréquemment utilisé. Dans l'asthme non éosinophilique, un nombre élevé de neutrophiles peut être observé, ou un nombre très faible d'éosinophiles et de neutrophiles dans le cas de l'asthme paucigranulocytaire. Simpson *et al.* ont catégorisé l'inflammation des voies respiratoires dans l'asthme en quatre groupes sur la base des pourcentages d'éosinophiles et de neutrophiles dans les crachats : neutrophilique, éosinophilique, mixte et paucigranulocytaire [9], les asthmatiques du groupe neutrophilique ayant un nombre plus élevé de neutrophiles sanguins. Les travaux de Nadif *et al.* [11] ont été les premiers à souligner l'intérêt en épidémiologie d'étudier les phénotypes inflammatoires sanguins de l'asthme à partir d'éosinophiles et de neutrophiles sanguins en utilisant les seuils de 250 et 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> respectivement. La distribution des quatre phénotypes inflammatoires sanguins était très proche de celle rapportée par Simpson *et al.* dans le crachat [9].

Ces quatre phénotypes inflammatoires sanguins n'avaient jamais été identifiés et caractérisés chez l'adulte en population générale. Ces différents phénotypes peuvent être associés à des mécanismes biologiques sous-jacents différents, et donc potentiellement associés à des facteurs de risque différents.

### **2.1.5. Facteurs de risque de l'asthme**

L'asthme est une maladie multifactorielle qui résulte d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, sociaux, comportementaux, et environnementaux [76]. Certains de ces facteurs sont modifiables ce qui rend primordial d'étudier leurs rôles pour la prévention primaire et secondaire de cette maladie.

L'asthme est une maladie à forte composante héréditaire [77]. Des **susceptibilités génétiques** peuvent jouer un rôle dans la survenue de l'asthme et impacter sa sévérité et l'efficacité de son traitement [78]. La recherche de gènes candidats a permis

d'identifier des régions spécifiques du génome associées à différents phénotypes d'asthme, notamment des régions liées aux cytokines régulant la réponse immunitaire et allergique (5q), aux IgE (11q et 12q) et aux récepteurs de l'IL-4 (16p) [79]. Les études d'associations pangénomiques ou « Genome Wide Association Study (GWAS) » ont permis d'identifier plus de 150 gènes associés à l'asthme [80]. Malgré l'identification de nombreux gènes à partir de ces deux approches, ils n'expliquent qu'une petite part de la composante génétique de l'asthme, probablement en raison des interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux [81].

**Les facteurs psychosociaux** tels que le stress [78], la dépression [82] peuvent également être des facteurs de risque dans le développement et l'aggravation de l'asthme. Le stress lié à la famille, au travail, au surmenage, était positivement associé à une incidence accrue de l'asthme de l'adulte mais la causalité potentielle de cette association reste à confirmer [83,84]. Les personnes exposées à des facteurs de stress psychosociaux chroniques sont souvent en situation économiquement précaire et issues de certaines minorités ethniques. Les indicateurs habituels individuels mesurant la situation sociale tels que la profession, le niveau d'éducation et le revenu, et les indicateurs de contexte social du lieu de résidence mesurent chacun d'entre eux des aspects différents [85]. De nombreux facteurs de risque connus ou suspectés de l'asthme, tels que la consommation de tabac, le faible poids de naissance, les comportements alimentaires, l'obésité, la pollution de l'air et l'exposition aux moisissures sont socialement distribués [86]. Les personnes ayant un niveau d'éducation bas ou celles issues de zones défavorisées avaient un risque accru d'avoir un asthme mal contrôlé, avec des exacerbations plus fréquentes [85,87,88]. Une étude récente a montré qu'un niveau socio-économique bas au début de la vie était associé à un risque 70% plus élevé d'avoir un asthme persistant chez les adolescents [89]. Les données issues d'une revue systématique de la littérature suggèrent que l'asthme était associé à un niveau socio-économique bas alors que les maladies allergiques (eczéma, rhino-conjonctivite allergique) étaient associées à un niveau socio-économique élevé [90]. Le niveau socio-économique recouvre une réalité complexe et

multidimensionnelle et son évaluation dans les études épidémiologiques reste complexe [86].

Une disparité selon **le sexe** existe dans la survenue et le pronostic de l'asthme [91]. Durant l'enfance, la prévalence de l'asthme était plus élevée chez les garçons que chez les filles, mais s'inverse après la puberté [3,92]. L'écart se resserrait entre les hommes et les femmes après 50 ans, l'âge de la ménopause, ce qui soutient l'hypothèse d'un effet délétère des hormones féminines dans l'asthme [93]. Bien que plusieurs voies potentielles par lesquelles les hormones sexuelles pourraient influencer la pathogenèse de l'asthme ont été mises en évidence [94], peu d'études en population générale ont fourni des preuves d'associations entre les niveaux d'hormones sexuelles ou l'expression des récepteurs d'hormones sexuelles et la santé respiratoire [95]. Cette différence selon le sexe pourrait également s'expliquer par des caractéristiques physiques telles qu'une différence de calibre des voies respiratoires, ou par une différence d'expositions aux facteurs de risque environnementaux et comportementaux selon le sexe comme la consommation de tabac, et les expositions professionnelles ou domestiques [96]. D'autres différences biologiques spécifiques au sexe pourraient jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme et même accentuer les effets des hormones sexuelles [97].

Certains facteurs liés au mode de vie ou **comportementaux** tels que l'**obésité**, l'**alimentation**, la pratique d'une **activité physique** et la consommation de **tabac** peuvent également impacter le développement et l'expression de l'asthme. L'asthme du sujet obèse est considéré à ce jour comme un phénotype à part entière [98]. L'obésité était à la fois associée à la survenue ou à l'aggravation de l'asthme chez l'adulte [99–101]. Les asthmatiques obèses avaient souvent plus de symptômes et d'exacerbation, et une moins bonne qualité de vie [102,103]. Une méta-analyse a trouvé une relation dose-réponse entre l'indice de masse corporelle (IMC) et l'incidence de l'asthme [104]. L'obésité est indissociable de l'alimentation et de l'activité physique, qui forment la triade des facteurs nutritionnels [105]. Des changements notables dans

le régime alimentaire ont été observés dans les modes de vie modernes, avec une diminution de la qualité globale de l'alimentation [105]. A partir de la cohorte NutriNet-Santé, Andrianasolo *et al.* ont montré qu'une alimentation saine était associée à moins de symptômes et à un meilleur de contrôle de l'asthme chez l'adulte [106,107]. La consommation de fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le risque d'asthme et la survenue de symptômes, à l'inverse de la consommation de viandes transformées ou de charcuteries en quantités importantes (plus de 5 portions par semaine) [108] et plus particulièrement chez les obèses [107]. Une récente méta-analyse a rapporté également que la consommation de boissons gazeuses était associée à un risque accru d'asthme chez l'adulte [109], notamment chez des adultes non-obèses [100]. Bien que l'asthme d'effort soit considéré comme un phénotype à part entière, la pratique d'une activité physique régulière est fortement conseillée comme mentionné précédemment dans les stratégies non-pharmacologiques recommandées par le GINA (cf. partie 2.1.1). L'activité physique réduit la consommation de médicaments pour l'asthme [110]. Jaakkola *et al.* ont montré dans un essai contrôlé randomisé que la pratique d'un exercice régulier améliorait le contrôle de l'asthme [111]. Le tabagisme actif est un facteur de risque bien connu de développement de l'asthme. Il est associé à un mauvais contrôle de l'asthme chez les adultes, ainsi qu' à une augmentation de sa sévérité, de sa mortalité et de sa morbidité [112]. Plusieurs études ont montré une faible réponse aux CSI et un déclin accéléré de la fonction pulmonaire chez les fumeurs [113,114]. L'obésité, l'alimentation, la pratique d'une activité physique et la consommation de tabac sont des facteurs de risque comportementaux modifiables de l'asthme.

Parmi **les facteurs de risque environnementaux**, la pollution de l'air extérieur reste un facteur de risque important dans le développement de l'asthme et le déclenchement des symptômes de l'asthme [78]. Le niveau de preuve est élevé concernant l'association entre exposition à court terme à l'ozone (O<sub>3</sub>), au dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et exacerbation de l'asthme [115]. Bien que le nombre d'études ait augmenté ces dernières années, les preuves épidémiologiques de l'association entre l'exposition à long terme à la pollution de l'air et l'asthme de l'adulte sont évocatrices

mais demeurent insuffisantes [116]. La pollution de l'air intérieur est aussi un facteur de risque pouvant favoriser la survenue ou l'aggravation de l'asthme. De plus en plus d'études montrent que les concentrations de nombreux polluants sont plus élevées en environnement intérieur par rapport à l'environnement extérieur [117]. Parmi les polluants de l'environnement intérieur, des études ont porté sur les effets de plusieurs composés organiques volatils (COV) et de l'utilisation des produits de nettoyage, qui sont une source importante de COV, sur l'asthme. Les produits de nettoyage et de désinfection sont un mélange complexe d'ingrédients contenant plusieurs produits chimiques qui peuvent agir comme irritants pour les voies respiratoires (eau de Javel, ammoniacale) ou sensibilisants (parfums) [118–120]. Les expositions professionnelles aux produits de nettoyage où la concentration est élevée, sont bien connues comme facteur de risque de l'asthme de l'adulte [121]. Près de 15% des cas d'asthme seraient attribuables aux expositions professionnelles chez l'adulte [122]. L'utilisation de produits de nettoyage notamment à domicile sous forme de sprays est également associée à un risque accru d'asthme de l'adulte et de son mauvais contrôle, particulièrement chez les femmes [53,123]. L'un des facteurs de risque évitable de l'asthme dans l'environnement intérieur est l'exposition aux moisissures, qui est l'une des questions de recherche de cette thèse et est développée dans la partie suivante.

## 2.2. Moisissures dans l'air intérieur

### 2.2.1. Caractérisation des expositions aux moisissures dans l'air intérieur

**Dans le langage courant**, le terme « moisissure » fait référence aux taches se développant sur les aliments ou dans l'habitat et ayant une texture particulière pouvant être qualifiée de « laineuse, poudreuse ou cotonneuse » [17]. Les champignons, dont font partie les moisissures, sont des organismes eucaryotes aérobies omniprésents dans les environnements intérieurs et extérieurs [124]. Ils peuvent se développer sur de la matière inerte (saprophytes) ou sur du vivant (parasites) et certains sont symbiotiques car ils vivent en association à bénéfice réciproque avec d'autres organismes. Des filaments ou hyphes constituent l'appareil végétatif : ils s'accroissent par leur sommet et l'ensemble forme un réseau appelé mycélium [19]. Les champignons se multiplient par des spores qui sont des organes de résistance, sortes de graines microscopiques, servant à la propagation lorsqu'elles se détachent [19]. La diversité des espèces est considérable, probablement plusieurs millions, et ne répond pas à une classification scientifique homogène [18]. Selon les différentes formes de reproduction sexuée, les champignons sont classés en quatre groupes : *Chytridiomycota*, *Zygomycota*, *Ascomycota* et *Basidiomycota*. Un grand nombre d'entre eux, classés dans le groupe *Deuteromycota* (champignons anamorphes), ne connaît que la reproduction asexuée [125].

**Le terme scientifique** de moisissure désigne un sous-ensemble de champignons [17]. Les moisissures n'ont pas de statut officiel à l'intérieur de la classification générale des champignons. La plupart des moisissures en environnement intérieur sont classées dans le groupe *Deuteromycota* comme *Cladosporium*, *Penicillium* et *Aspergillus*, et sont présentes dans 90% des logements. Cependant, des variations des concentrations totales de champignons en suspension dans l'air intérieur ont été observées selon la saison [126]. Les spores de moisissures sont omniprésentes dans l'environnement extérieur. Elles peuvent facilement pénétrer dans l'environnement intérieur par l'intermédiaire des occupants, des animaux domestiques ou des systèmes de

ventilation, colonisant ainsi des niches écologiques diverses dans les environnements intérieurs [126].

### 2.2.1.1. Caractéristiques biologiques et facteurs de développement en environnement intérieur

Le cycle de vie des moisissures est divisé en quatre phases : sporulation, germination, croissance hyphale (croissance végétative) et reproduction (Figure 3) [126].

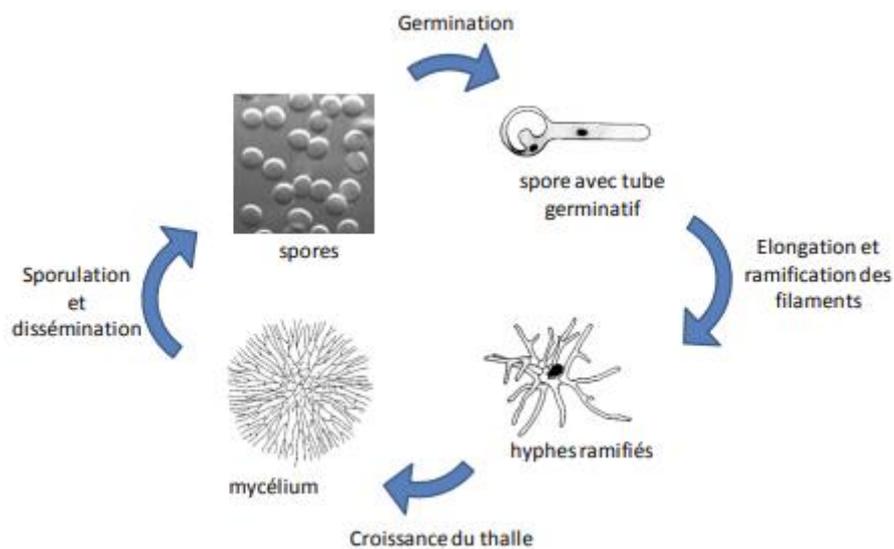


Figure 3 : Cycle de vie des moisissures [127]

Plusieurs paramètres environnementaux influencent la croissance fongique. Les facteurs biotiques incluent notamment la viabilité des spores, la nature des espèces fongiques, les phénomènes de compétition entre champignons et avec les autres organismes. Des facteurs abiotiques, physiques et chimiques, tels que le pH, l'oxygène, la lumière, la température, les nutriments, et l'humidité influencent aussi le développement des moisissures (Figure 4) [128]. Ces facteurs sont difficiles à contrôler car les causes sont complexes, multifactorielles et souvent interdépendantes [129].

Comparés aux autres organismes, les champignons ont une large gamme de température de croissance présentant un avantage compétitif. C'est le cas notamment d'*Aspergillus fumigatus*, capable de se développer à des températures comprises entre 12 et 57°C [130]. Cependant, les moisissures présentes en environnement intérieur sont majoritairement mésophiles : leur croissance est optimale à des températures proches de la température ambiante des locaux [20].

La majorité des moisissures sont peu exigeantes en éléments nutritifs nécessaires à leur croissance. En effet, leur contenu enzymatique leur permet de se servir des nutriments fournis par le matériau lui-même ou par son encrassement [131]. Certains champignons, tels que les espèces du genre *Aspergillus* ou *Penicillium*, préfèrent des sucres simples et se développent très rapidement. D'autres sont capables de dégrader des polymères (tels que la cellulose et la lignine) ou des matières organiques complexes comme le bois. La colonisation des matériaux par les moisissures entraîne leur biodégradation par le biais de deux mécanismes distincts : une action physique liée au développement des hyphes dans le matériau ; et une action chimique imputable à la production de divers métabolites qui agissent par l'utilisation des constituants du matériau comme nutriment (assimilation) ou la production d'acides organiques et de pigments (désimilation) [125]. Certains matériaux, tels que le papier, la colle présente en surface des plaques de plâtre, les tuiles cartonées des plafonds suspendus et les matériaux de recouvrement composés d'agglomérés de particules de bois, sont particulièrement sensibles à la dégradation par les moisissures, d'autant plus que ces matériaux ont une forte capacité de rétention d'eau [132]. Les produits cellulosiques, de plus en plus utilisés dans les constructions modernes, constituent donc des supports idéaux pour la croissance des moisissures, tout comme les amas de matières végétales ou de poussières organiques.

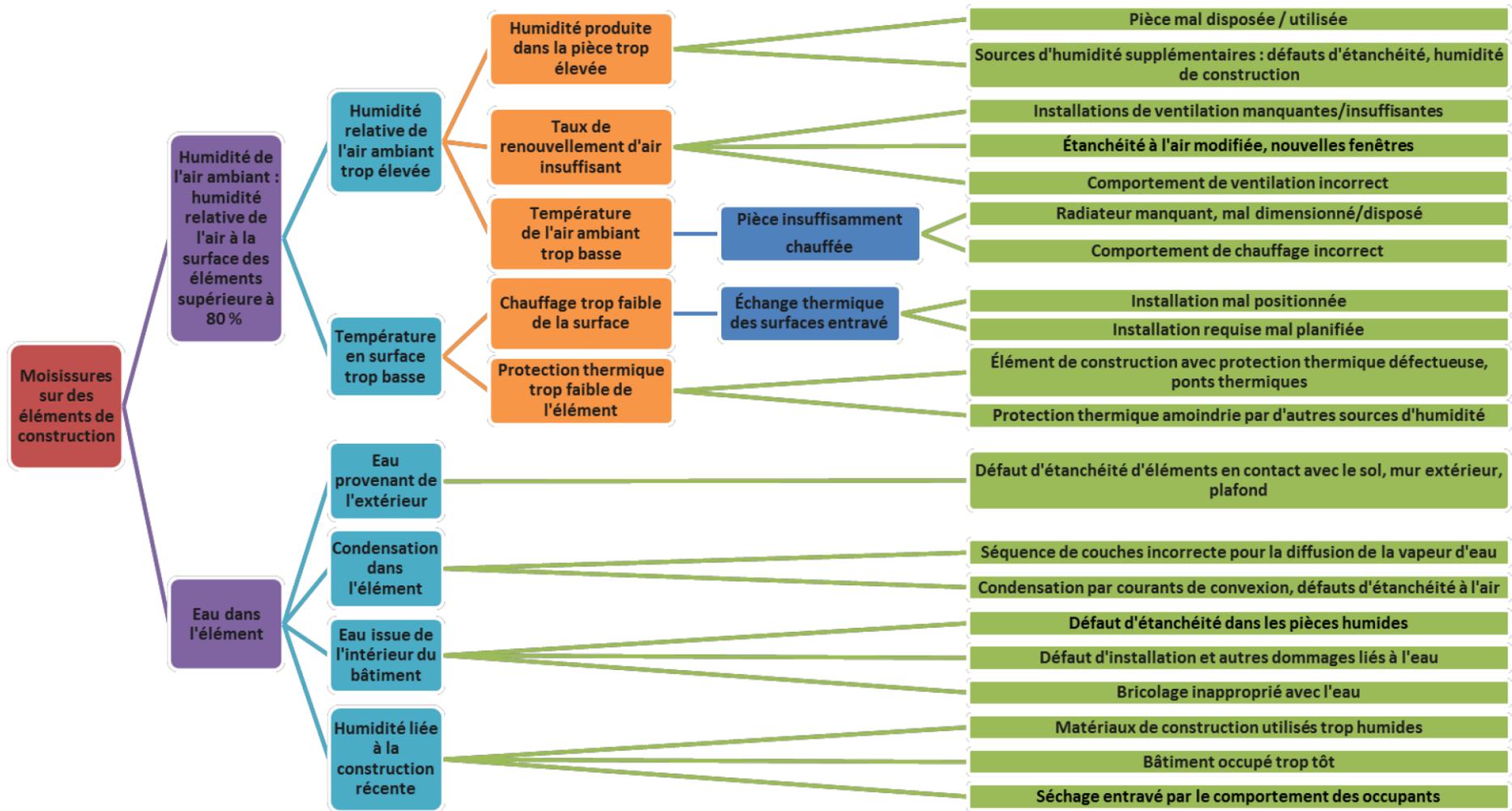


Figure 4 : Arbre des causes de présence de moisissures sur les éléments de construction [133]

Dans les environnements intérieurs, les éléments nutritifs sont généralement abondants et la température est habituellement modérée. L'humidité est donc souvent le facteur limitant pour la germination des spores et le développement des moisissures. Comme tout organisme vivant, la disponibilité de l'eau est indispensable pour de nombreuses activités physiologiques et métaboliques des champignons. En cas d'humidification de la surface, des conditions favorables à la croissance des moisissures peuvent être maintenues pendant une période relativement longue, mais cela peut ne prendre que quelques jours pour qu'un champignon germe et commence à se développer [134]. Les sources d'humidité peuvent être de nature variée comme l'indique la Figure 4. L'humidité relative correspond au rapport entre la quantité d'eau présente dans l'air et la quantité maximale d'eau que l'air pourrait contenir à la même température [135]. Une humidité relative élevée et persistante dans un habitat peu ventilé permet donc un développement des moisissures. La contamination par les moisissures dans l'environnement intérieur peut être mesurée par différents moyens qui sont décrits dans la partie suivante.

#### **2.2.1.2. Mesures de l'exposition aux moisissures**

Le manque d'outils fiables et simples à utiliser pour mesurer objectivement la contamination par les moisissures est un facteur majeur empêchant une gestion optimale des moisissures dans l'environnement intérieur sur le terrain. Au-delà des polysaccharides ou métabolites primaires tels que chitine, glucanes, galactomannanes, cellulose et ergostérol présents dans la paroi ou la membrane des champignons, les champignons sont capables de synthétiser des métabolites secondaires : allergènes ou substances chimiques telles que mycotoxines, composés organiques volatils microbiens (COVm) qui peuvent être libérés dans l'environnement [136]. La production de ces métabolites primaires et secondaires est inconstante et dépendante du support de croissance et des conditions environnementales comme la température ou l'humidité. Ainsi, la présence dans un logement d'une espèce fongique productrice de

mycotoxines ne sera pas systématiquement associée à la présence des dites mycotoxines sur le support ou dans l'air.

La mesure de l'exposition aux moisissures peut être quantitative ou qualitative, cette dernière étant la plus couramment utilisée pour étudier leur lien avec la santé respiratoire. **La mesure quantitative** peut-être réalisée par diverses méthodes soulignant le manque de consensus dans ce domaine [125], même si les techniques d'analyse ont bénéficié de l'essor général des techniques microbiologiques. Les méthodes de collecte disponibles sont le prélèvement d'air ou de poussières par aspiration ou par capteurs électrostatiques. La méthode d'analyse traditionnelle est la culture sur boîte de Petri suivie d'un examen macro et microscopique [137]. L'évolution des techniques microbiologiques de ces dix dernières années a permis de quantifier les micro-organismes au moyen de techniques immunologiques, biochimiques tels que les dosages des métabolites primaires (glucanes) ou secondaires (COVm, mycotoxines), ainsi que de techniques de biologie moléculaire, comme l'extraction des acides désoxyribonucléiques (ADN) et amplification par « Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) » ciblées pour des espèces spécifiques [138] ou de séquençage haut débit « pan fongique » (next-generation sequencing, NGS) ou pan génomique (whole-genome sequencing, WGS) [139,140].

Il existe également de nombreuses méthodes de **mesures qualitatives**. La mesure qualitative peut être collectée soit par un auto-questionnaire, soit par une inspection du domicile par un technicien [17]. Différents indicateurs de contamination sont utilisés tels que l'odeur de moisi, les moisissures visibles et la surface moisie. Pour s'affranchir des indicateurs dichotomiques généralement utilisés dans la plupart des recherches, plusieurs auteurs ont utilisé des combinaisons d'indicateurs ou différents niveaux d'intensité d'odeur afin de déterminer les différents niveaux d'exposition [141]. Shorter *et al.* ont trouvé qu'une évaluation de l'intensité de l'odeur de moisi à quatre niveaux, effectuée par des chercheurs qualifiés, est un bon indicateur pour évaluer une relation dose-réponse [142]. L'odeur de moisi est l'indicateur le plus subjectif. En effet, la

plupart des moisissures émettent des COVm plus ou moins spécifiques de l'espèce et ce manque de spécificité est sans doute une des causes de non reconnaissance d'odeur de moisi en tant que facteur d'insalubrité [125]. En France, l'Anses avait recommandé d'utiliser la surface moisie  $>3 \text{ m}^2$  pour définir les logements insalubres [17]. Des d'organismes internationaux ont déjà développé une approche utilisant la surface moisie comme critère objectif d'évaluation de la contamination par les moisissures afin d'adapter une stratégie d'assainissement [143,144]. Bien que l'utilisation de cette approche offre une possibilité de mieux standardiser l'évaluation de la contamination par les moisissures en utilisant par exemple des illustrations et de mettre en évidence une relation dose-réponse, à notre connaissance très peu d'études l'ont utilisée. Cho *et al.* et Iossifova *et al.* avaient utilisé la surface moisie en tant que mesure dichotomique ( $\leq 0,2 \text{ m}^2$ ) combinée ou non avec l'indication de dégâts des eaux et/ou d'odeur de moisi [145,146]. A ce jour, il n'existait aucune étude épidémiologique sur les déterminants de la surface moisie en population générale.

### **2.2.2. Moisissures et asthme**

L'environnement intérieur a un impact significatif sur la santé et le bien-être des occupants [147], et la présence de moisissures joue un rôle essentiel dans la mauvaise qualité de l'air intérieur [148]. En effet, l'exposition aux moisissures à l'intérieur des habitations ou des lieux de travail peut provoquer des réactions allergiques, et des affections respiratoires dont l'asthme [149,150]. La prise en compte de ce facteur de risque modifiable dans la prévention et la prise en charge de l'asthme est primordiale, étant donné que nous passons la plupart de notre temps en environnement intérieur et notamment à notre domicile. Bien que l'OMS reconnaisse la salubrité de l'air intérieur comme un droit Humain fondamental [136], des études antérieures ont montré que les moisissures visibles touchaient jusqu'à 25 % des logements en Europe [151–153]. Une étude menée par l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) portant sur 7 127 logements dans 22 centres européens, dont deux en France, a révélé que 16 % des logements présentaient des moisissures visibles [151]. Une autre

étude menée dans huit villes européennes à partir de 3 373 logements sélectionnés au hasard entre 2002 et 2003 a montré que 25 % d'entre eux avaient des moisissures visibles [152]. En France, l'exposition aux moisissures est une question importante de santé publique, comme en témoignent les taux de 14 % à 20 % relevés dans trois enquêtes sur l'habitat menées en 2005, 2010 et 2013 [15,154]. Depuis lors, les études sur l'état de contamination du parc logements français sont peu nombreuses [17]. Les études récentes sur la contamination par les moisissures se sont focalisées sur des populations spécifiques, sur la concentration ou sur la caractérisation de champignons dans l'environnement l'intérieur [155–157]. Les effets sanitaires de l'exposition aux moisissures présentes dans les environnements intérieurs ont été étudiés essentiellement chez l'enfant. Il existe des preuves suffisantes d'une relation de cause à effet entre l'exposition aux moisissures et le développement ainsi que l'exacerbation de l'asthme chez l'enfant [16]. Les données chez l'adulte sont peu nombreuses. Néanmoins, les études concernant les adultes exposés sur leur lieu de travail (bâtiments ayant connu d'importants dégâts des eaux) montrent des associations entre l'exposition aux moisissures et l'incidence et la prévalence de l'asthme [17]. En population générale, les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure sur la relation causale entre l'exposition aux moisissures dans les environnements intérieurs et le risque d'asthme chez l'adulte [16]. Le rapport de l'Anses de 2016 soulignait la nécessité de caractériser la situation française en terme de contamination par les moisissures, en intégrant des questions spécifiques et individualisées sur l'odeur de moisi, la présence de moisissures visibles et la surface moisie dans les questionnaires [17]. A notre connaissance il n'existait aucune étude épidémiologique portant sur l'association entre surface moisie et asthme de l'adulte en population générale. De plus, les mécanismes biologiques expliquant le rôle de l'exposition aux moisissures dans le développement de pathologies respiratoires restent mal connus et plusieurs mécanismes ont été proposés.

### 2.2.3. Mécanismes biologiques sous-jacents

Les mécanismes proposés [158], impliquent des mécanismes allergiques et non allergiques [18] induits par les moisissures elles-mêmes ou leurs sous-produits [159]. En effet plusieurs espèces telles qu'*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus* et *Cladosporium herbarum* sont des déclencheurs connus de sensibilisation allergique chez l'Homme [160]. Les propriétés immunomodulatrices puissantes des moisissures, par le biais des réponses mixtes de type Th2 ou Th17, peuvent aggraver l'asthme allergique qui devient résistant aux corticostéroïdes indépendamment de la sensibilisation fongique [161].

Il n'est pas nécessaire que les champignons soient intacts ou viables pour avoir un impact significatif sur la santé car des fragments et des composants fongiques suffisent. L'exposition aux moisissures induit dans un premier temps chez l'hôte des réponses immunitaires innées, suivies par des réponses immunitaires adaptatives impliquant les cellules de type Th2, non-Th2 et Th17 [162]. Les principales cytokines impliquées dans ces réponses immunes adaptatives sont les interleukines (IL)-4, IL-5, IL-13 qui appartiennent à la voie Th2 et conduisent au recrutement de cellules telles que les éosinophiles. En revanche la voie non-Th2 dont la voie Th17, implique les cytokines suivantes : IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A, IL-21, IL-22, l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et le Facteur de Nécrose Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), impliqués dans le recrutement de neutrophiles dans les voies respiratoires [163]. Les neutrophiles et les éosinophiles sont considérés comme des cellules immunitaires effectrices qui assurent la médiation de l'immunité antifongique [20]. A notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'avait étudié les associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme éosinophilique ou neutrophilique chez l'adulte en population générale.

**En résumé**, les questions auxquelles cette thèse va tenter de répondre sont donc :

- Quelles sont les caractéristiques cliniques des quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez l'adulte en population générale ?
- Quels sont les déterminants de la contamination par les moisissures et notamment de la surface moisie en population générale ?
- Quelles sont les associations entre exposition aux moisissures et phénotypes inflammatoires chez l'adulte en population générale ?

### **3. OBJECTIFS DE THESE**

L'objectif général de cette thèse est d'identifier et de caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins de l'asthme, et d'étudier leur association avec l'exposition aux moisissures de l'air intérieur chez l'adulte en population générale.

Cette thèse se décline en deux axes avec les objectifs spécifiques suivants (Figure 5) :

#### **AXE 1 : phénotypes inflammatoires**

**Objectif 1a** : Identifier et caractériser les phénotypes inflammatoires sanguins, et étudier leurs associations avec l'évolution de l'asthme,

**Objectif 1b** : Etudier l'évolution à quatre ans de ces phénotypes inflammatoires,

#### **AXE 2 : moisissures et asthme**

**Objectif 2a** : Décrire l'état de la contamination par les moisissures dans les logements français et étudier ses déterminants,

**Objectif 2b** : Etudier l'association entre l'exposition aux moisissures de l'air intérieur et l'asthme dont les phénotypes inflammatoires.

Pour répondre à ces objectifs, les données de la plus grande cohorte française CONSTANCES ont été utilisées.

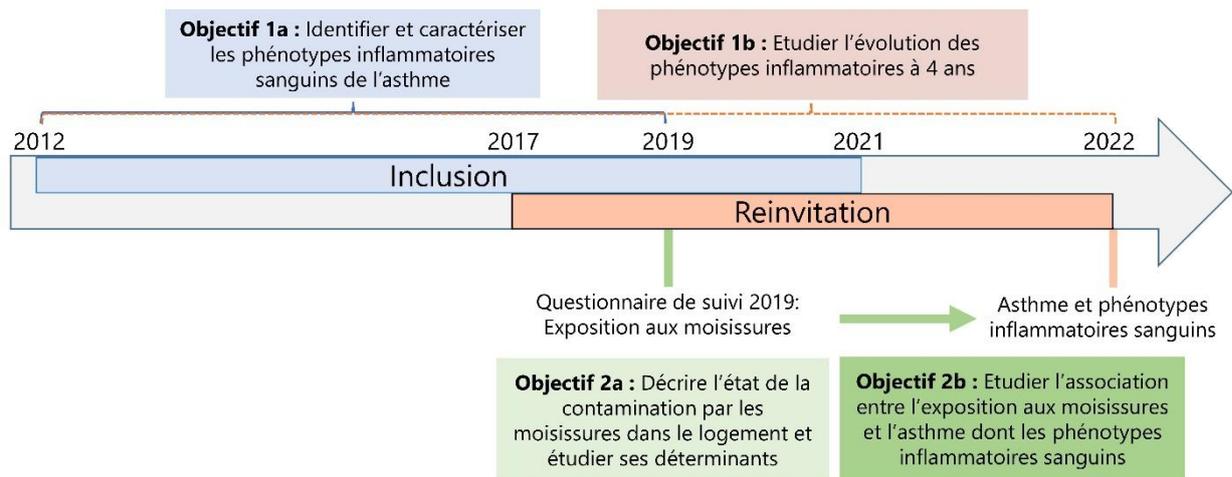


Figure 5 : Objectifs spécifiques de la thèse

## 4. MATERIELS ET METHODES

Ce chapitre décrit la cohorte CONSTANCES et les données de biologie, de santé respiratoire et de contamination par les moisissures qui ont été utilisées.

### 4.1. Population d'étude

La cohorte CONSTANCES (<http://www.constances.fr>, responsable scientifique M. Zins) est une cohorte généraliste dont l'objectif est de contribuer au développement de la recherche épidémiologique et de fournir des connaissances à visée de santé publique. Entre février 2012 et octobre 2021, les personnes âgées de 18 à 69 ans affiliées au régime général de l'assurance maladie et résidant dans les départements où sont situés les Centre d'Examens de Santé (CES) recevant des participants de CONSTANCES ont été tirées au sort. Le tirage au sort a été réalisé selon un plan d'échantillonnage stratifié avec probabilités inégales selon le sexe, l'âge, les caractéristiques socio-économiques et la région en utilisant la base de données gérée par la Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse (CNAV) [164].

A l'inclusion, les participants (n=205 160 à la date d'extraction de données de décembre 2022) répondent à des questions sur leur mode de vie, leur activité professionnelle, leur santé dont la santé respiratoire et ont un examen médical complet dans un des CES de l'une des 21 villes représentées sur la carte (Figure 6) [165]. Au CES, les participants répondent également à un questionnaire administré en face à face par un médecin sur leurs antécédents médicaux. L'examen de santé complet comprend une biométrie (poids, taille, tour de taille et de hanches), une mesure de la pression artérielle, un électrocardiogramme, un examen de la vision et de l'audition, et un examen fonctionnel respiratoire (spirométrie). Des échantillons de sang et d'urine sont recueillis pour mesurer des paramètres biologiques liés aux fonctions hépatiques et rénales, à la dyslipidémie et pour réaliser une numération formule sanguine (NFS). Pour les participants âgés de 45 ans et plus, un bilan spécifique des capacités fonctionnelles, physiques et cognitives est également réalisé. L'examen de santé complet est basé sur

des procédures opératoires standardisées, et un contrôle de qualité permanent à différents niveaux est assuré par la CNAV, ClinSearch, Asqualab et Eurocell [166].

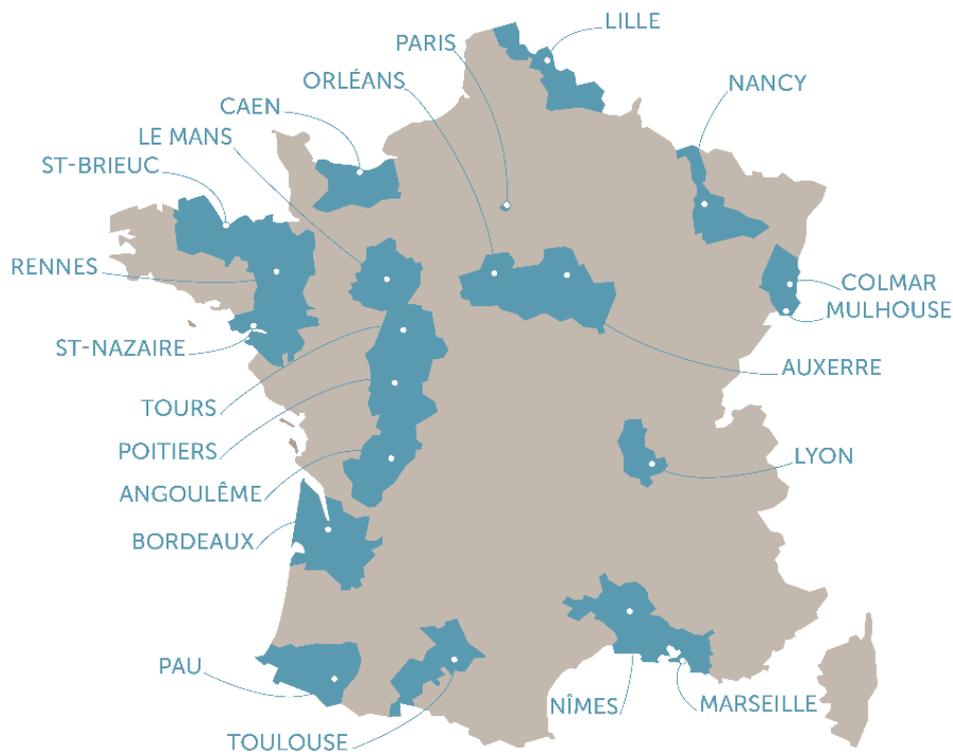


Figure 6 : Répartition des CES participant à CONSTANCES

A partir de 2015, un suivi par auto-questionnaire sur papier ou en ligne est réalisé tous les ans [167]. Le questionnaire comporte un tronc commun et des questions qui varient chaque année. Pour exemple le questionnaire de 2014 comportait des questions détaillées sur la rhinite, et celui de 2019 des questions détaillées sur le logement actuel, ses caractéristiques et la contamination par les moisissures. Tous les 4 à 5 ans, les participants sont invités à bénéficier d'un examen de santé complet dans les CES (réinvitation) et à répondre à un auto-questionnaire qui comporte un volet sur la santé respiratoire similaire à celui du questionnaire à l'inclusion avec des questions supplémentaires sur le contrôle de l'asthme et la BPCO [166].

Lors de la visite au CES, un livret d'information sur le projet CONSTANCES est remis aux participants et un formulaire de consentement aux différents recueils de données

est proposé ; les volontaires doivent signer ce consentement éclairé pour pouvoir être inclus dans l'étude CONSTANCES. CONSTANCES a obtenu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 3 mars 2011 (autorisation n° 910486). CONSTANCES a été approuvée par le Conseil National de l'Information Statistique (CNIS), le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) et le Comité d'Examen Institutionnel de l'Institut National de la Recherche Médicale (INSERM) (autorisation n° 01-011).

CONSTANCES étant une cohorte prospective, les données s'enrichissent avec le temps. Les données extraites de la base CONSTANCES en octobre 2020 ont été utilisées pour répondre à l'objectif 1, tandis que celles extraites en décembre 2022 ont été utilisées pour répondre aux autres objectifs.

## **4.2. Caractéristiques socio-démographiques**

Des informations sur le sexe, la date de naissance et le niveau d'éducation ont été recueillies à l'inclusion. La variable « niveau d'éducation » a été classée en cinq catégories :

- < Bac= « Sans diplôme ou Certificat de formation générale (CFG), Certificat d'études primaires, Diplôme national du brevet (BEPC ou Brevet des Collèges) »
- Bac= « Certificat d'aptitude professionnelle (CAP), Brevet d'études professionnelles (BEP) ou Baccalauréat ou diplôme équivalent »
- Bac+2/+3= « Niveau Bac + 2 ou Bac + 3 »
- > Bac+3= « Niveau Bac + 4 » ou « Niveau Bac + 5 ».

L'information sur la consommation de tabac a été recueillie à l'inclusion ainsi qu'aux suivis annuels, avec des questions différentes. À l'inclusion, cette variable a été codée selon trois modalités : non-fumeur, ex-fumeur et fumeur. Aux suivis annuels, elle a été codée selon deux modalités : non-fumeur/fumeur occasionnel ou fumeur quotidien au

regard de la réponse à la question « Actuellement, fumez-vous (sauf cigarette électronique) ? oui : au moins une fois par jour, non ou occasionnellement ».

A l'inclusion et à la réinvitation, des informations sur la taille, le poids et le statut socio-économique dont les variables utilisées pour le calcul du score EPICES (Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé) ont été recueillies.

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé et catégorisé en quatre classes définies selon les critères de l'OMS :  $<18,5$ ,  $[18,5-25[$ ,  $[25-30[$  et  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Au cours du suivi, les participants signalent leur changement d'adresse. La Poste a mis en place également des procédures adéquates pour mettre à jour régulièrement l'adresse postale des participants. À partir du code postal de l'adresse au moment du remplissage des questionnaires, des caractéristiques géographiques telles que la région administrative, la zone climatique et l'urbanité ont été déterminées. La région administrative a été classée selon les treize régions administratives françaises, comme suit : Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Centre-Val de Loire, Corse, Grand Est, Hauts-de-France, Île-de-France, Normandie, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, Pays de la Loire, Provence-Alpes-Côte d'Azur [168].

La zone climatique a été classée en cinq zones distinctes, selon les départements : Océanique, Semi-océanique, Continental, Montagnard et Méditerranéen [169]. L'urbanité a été classée en cinq catégories à partir de l'unité urbaine de la commune : rurale (moins de 2 000 habitants), population de 2 000 à 9 999 habitants, de 10 000 à 99 999 habitants, de 100 000 à 1 999 999 habitants et unité urbaine de Paris, comme utilisé précédemment [170].

Pour évaluer la situation socio-économique des participants, deux autres indicateurs ont été utilisés. Le premier indicateur est contextuel, basé sur l'indice de défavorisation sociale français (FDep) qui évalue le niveau de désavantage social au niveau de la commune de résidence, et est exprimé en cinq quintiles, du moins (Q1) au plus (Q5)

défavorisé [170]. Le second indicateur est individuel, il s'agit du score EPICES qui prend en compte le caractère multidimensionnel de la précarité : emploi, revenus, niveau d'étude, catégorie socio-professionnelle, logement, composition familiale, liens sociaux, difficultés financières, évènements de vie, santé perçue. Ce score est continu, il varie de 0 (absence de précarité) à 100 (précarité la plus élevée) et a été catégorisé en deux classes (précaire/non précaire) [171].

Le CES a été codé selon une variable catégorielle en 19 classes en regroupant les CES de la ville de Paris : Angoulême, Auxerre, Bordeaux, Caen, Haut-Rhin, Le Mans, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Nîmes, Orleans, Paris, Pau, Poitiers, Rennes, Saint-Brieuc, Saint-Nazaire, Toulouse et Tours-la riche.

### **4.3. Définitions et caractéristiques de l'asthme**

Les questions sur la santé respiratoire sont basées sur les questionnaires validés et standardisés du « *British Medical Research Council/European Coal and Steel Community et de American Thoracic Society* » et déjà utilisées dans d'autres études épidémiologiques : ECRHS et EGEA (**Annexe 1**).

**L'asthme vie**, ou asthme au cours de la vie, a été défini par la réponse positive à la question « *Avez-vous déjà eu de l'asthme ?* ».

**L'asthme actuel** a été défini chez les participants avec un asthme vie, par la déclaration dans les 12 derniers mois d'une crise d'asthme ou de la prise de traitements pour asthme ou d'au moins l'un des cinq symptômes suivants : sifflements dans la poitrine, réveil avec une sensation de gêne respiratoire, crise d'essoufflement au repos, crise d'essoufflement après un effort intense, ou réveil dû à une crise d'essoufflement.

**Le traitement de l'asthme** au cours des 12 derniers mois a été défini par la réponse positive à la question : « *Prenez-vous actuellement des médicaments contre l'asthme ? y compris des produits inhalés, des aérosols, des comprimés ?* ».

Les expressions cliniques de l'asthme étudiées étaient la crise d'asthme, le score de symptômes d'asthme, les symptômes nocturnes, la bronchite chronique et la dyspnée.

**Le score de symptômes d'asthme**, décrit par Sunyer *et al.* [48], a été calculé à partir des réponses aux cinq symptômes suivants : sifflements dans la poitrine accompagnés de crises d'essoufflement, réveil avec une sensation de gêne respiratoire, crise d'essoufflement après un effort intense, crise d'essoufflement au repos, ou réveil dû à une crise d'essoufflement. Il varie de 0 (aucun symptôme déclaré) à 5 (cinq symptômes déclarés).

**Les symptômes nocturnes** étudiés étaient le réveil par une crise d'essoufflement, le réveil avec oppression thoracique et le réveil par une quinte de toux.

**La bronchite chronique** a été définie par la déclaration d'une toux et de crachats provenant de la poitrine pendant trois mois de suite matinale ou pendant la journée ou la nuit.

**La dyspnée stade 3** a été définie par la réponse positive à la question « *êtes-vous essoufflé quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat ?* » et correspond au niveau 3 de l'échelle du MRC (*Medical research council*) [172].

**L'asthme persistant** a été défini chez les participants qui avaient de l'asthme actuel à l'inclusion par la présence d'un asthme actuel à la réinvitation. Les participants ayant de l'asthme actuel à l'inclusion, mais plus d'asthme actuel à la réinvitation ont été considérés comme ayant de l'asthme rémittent.

**Le contrôle de l'asthme** a été évalué à la réinvitation par l'*Asthma Control Test* (ACT) à l'aide d'un questionnaire standardisé qui comporte cinq questions sur les ressentis des participants [50] :

1. « *Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités, au travail ou chez vous ?* »
2. « *Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?* »

3. « *Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?* »
4. « *Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple Salbutamol, Terbutaline) ?* »
5. « *Au cours des 4 dernières semaines, comment évalueriez-vous votre asthme ?* »

Les cinq réponses possibles à chaque question sont notées de 1 à 5, avec un score total variant de 5 (asthme totalement non contrôlé) à 25 (asthme parfaitement contrôlé). Le score ACT a été catégorisé en 2 classes : asthme non contrôlé (score < 20) et asthme contrôlé (score ≥ 20) [173].

**La rhinite** vie a été définie par la réponse positive à la question « *Avez-vous déjà eu des problèmes d'éternuements, nez qui coule ou nez bouché quand vous n'étiez pas enrhumé et n'aviez pas la grippe ?* ». La rhinite actuelle a été définie chez les participants ayant une rhinite vie par la réponse positive à la question « *Avez-vous eu ces problèmes de nez dans les 12 derniers mois ?* ». Pour distinguer la rhinite allergique (RA) de la rhinite non allergique (RNA), la question utilisée dans l'enquête ECRHS a été adaptée comme suit pour définir les allergies nasales : « *Avez-vous déjà eu des allergies nasales, y compris le rhume des foins ?* » Cette question s'est récemment révélée être un bon proxy de l'allergie en absence de test cutanée ou de dosage d'IgE dans les études épidémiologiques [174]. Les participants déclarant une rhinite et qui ont répondu positivement à cette question ont été classés comme RA.

### **Paramètres de la fonction ventilatoire :**

La spirométrie a été réalisée lors de l'examen de santé complet à l'inclusion et à la réinvitation selon les directives de *l'American Thoracic Society* et de *l'European Respiratory Society* (ATS/ERS) sans l'administration d'un bronchodilatateur, car les CES français ne sont pas autorisés à administrer de médicaments, même à des fins de diagnostic [175]. L'opérateur renseignait l'acceptabilité des trois meilleures courbes et

la reproductibilité, définie par une différence  $\leq 150$  mL entre les deux VEMS et les deux meilleures CVF. La spirométrie a été considérée comme exploitable chez les participants dont la différence entre les deux meilleurs VEMS et les deux meilleures CVF était inférieure ou égale à 200 mL [176]. Le VEMS et la CVF ont été exprimés en pourcentage des valeurs prédites (VEMS% prédit et CVF% prédit) calculées à l'aide des équations prédictives 2012 de la GLI (Global Lung Initiative) [177]. La limitation du débit expiratoire a été définie selon les critères de la *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD) comme  $VEMS/CVF < 0,70$ , et selon les critères de la LIN à l'aide des équations de la GLI.

#### 4.4. Phénotypes inflammatoires sanguins

Lors de l'examen de santé complet à l'inclusion et à la réinvitation, une NFS a été réalisée pour chaque participant. Les données de la NFS n'ayant jamais été utilisées auparavant, un travail préalable de nettoyage et de validation a été réalisé.

Les résultats de la NFS ont été rapportés comme suit : le nombre de leucocytes totaux exprimé en  $10^9$  cellules/L, et les cinq composants leucocytaires (lymphocytes, monocytes, basophiles, éosinophiles et neutrophiles circulants) exprimés en pourcentage. A partir des éosinophiles et des neutrophiles circulants, exprimés en pourcentage du nombre de leucocytes totaux, les nombres d'éosinophiles (EOS) et de neutrophiles (NEU), exprimés en cellules/ $mm^3$  ont été calculés. Du fait de l'arrondi des résultats, la somme des pourcentages des cinq composants leucocytaires n'était pas toujours exactement égale à 100 %, et une pondération a été effectuée selon la formule suivante :

$$EOS \text{ ou } NEU \text{ (cell/mm}^3\text{)} = \left[ \frac{\text{nombre de leucocytes (}10^9\text{/L)} * NEU \text{ ou } EOS(\%) * 1000}{\sum \text{ composants leucocytaires } (\%)} \right]$$

En l'absence de consensus sur les valeurs seuils, en particulier pour les neutrophiles, les valeurs utilisées dans l'Étude EGEA, à savoir 250 cellules/mm<sup>3</sup> pour les éosinophiles et 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> pour les neutrophiles [11,12], ont été utilisées pour identifier les quatre phénotypes inflammatoires sanguins suivants :

- Paucigranulocytaire : EOS < 250 et NEU < 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> (bas pour les deux),
- Neutrophilique : EOS < 250 et NEU ≥ 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> (bas pour EOS, élevé pour NEU),
- Eosinophilique : EOS ≥ 250 et NEU < 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> (élevé pour EOS, bas pour NEU)
- Mixte : EOS ≥ 250 et NEU ≥ 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> (élevé pour les deux).

Deux autres seuils ont été également utilisés : (a) EOS à 230 cellules/mm<sup>3</sup> et NEU à 4 000 cellules/mm<sup>3</sup> correspondant aux 75<sup>e</sup> percentiles de la distribution dans la population de CONSTANCES ; (b) les seuils optimaux estimés par les courbes ROC (Receiver-Operating Characteristic) utilisant l'indice de Youden [178] ; et (c) EOS à 300 cellules/mm<sup>3</sup> correspondant au seuil d'éosinophiles souvent utilisé dans les études cliniques et à 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> pour les neutrophiles.

**L'évolution à quatre ans des phénotypes** inflammatoires a été catégorisée en quatre classes selon l'évolution du nombre de neutrophiles (NEU, bas/élevé : </≥5 000 cellules/mm<sup>3</sup>) et d'éosinophiles (EOS, bas/élevé : </≥250 cellules/mm<sup>3</sup>) entre l'inclusion et la réinvasion (BB : bas reste bas, EE : élevé reste élevé, BE : bas devient élevé et EB : élevé devient bas).

#### **4.5. Caractéristiques du logement, du comportement des occupants et contamination par les moisissures**

Les informations relatives aux caractéristiques du logement, au comportement des occupants et à la contamination par les moisissures ont été recueillies à partir du questionnaire de suivi annuel de 2019 (**Annexe 2**).

#### 4.5.1. Caractéristiques du logement, du comportement des occupants

Les caractéristiques du logement telles que le type de logement (maison ou appartement), la surface du logement (en m<sup>2</sup>), le nombre d'occupants, le remplacement des fenêtres au cours des 12 derniers mois, la présence d'un vide sanitaire (oui/non), d'une cave ou d'un sous-sol (oui/non), la présence d'un système de ventilation, la difficulté de chauffage, les dégâts des eaux et les signes d'humidité ont été recueillis.

**La présence d'un système de ventilation** a été définie par la réponse positive à la question « *Votre logement dispose-t-il d'un système de ventilation (ventilation mécanique contrôlée (VMC), barrettes de ventilation sur les fenêtres, bouche de ventilation naturelle...) ?* ».

**La difficulté de chauffage** a été définie par la réponse positive à la question « *Les critiques suivantes s'appliquent-elles à votre logement ? Difficile ou trop coûteux à bien chauffer (oui/non)* ».

**La présence de dégâts des eaux** a été définie par la réponse positive à la question « *Votre logement a-t-il déjà subi un dégât des eaux, par exemple à la suite de canalisations cassées, fuites ou inondations ?* ». Des questions spécifiques ont été posées sur le dernier dégât des eaux : « *Est-il résolu ? (oui/non)* » ; « *combien de temps le dégât des eaux a-t-il duré ? moins d'un mois, 1 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 12 mois et plus de 12 mois* ».

Pour évaluer **les signes d'humidité**, les trois indicateurs suivants, condensation, sensation d'humidité et taches d'humidité ont été prises en compte à partir de la question suivante : « *Les critiques suivantes s'appliquent-elles à votre logement ? condensation sur les fenêtres ou les murs (oui/non), sensation d'humidité (oui/non) ou taches d'humidité sur les murs (oui/non)* ». **La présence de signes d'humidité** dans le logement a été définie par la réponse positive à au moins un des trois indicateurs de signes d'humidité.

**Le ratio occupant-surface** a été calculé et exprimé par le nombre d'occupants rapporté à la surface du logement.

Les habitudes de vie ou comportement des occupants, tels que l'ouverture des fenêtres, le nombre de plantes d'intérieur ( $\leq 5$ / $> 5$  plantes) et la fréquence du ménage ( $<$  hebdomadaire/ $\geq$  hebdomadaire), ont été recueillis (**Annexe 2**).

L'aération du logement par l'ouverture des fenêtres a été recueillie (oui/non), ainsi que la durée de l'aération (jamais ;  $< 10$  min ou  $\geq 10$  min) en hiver et en été.

La fréquence du ménage a été déterminée par la réponse à la question « *Combien de jours par semaine en moyenne, faites-vous le ménage dans votre domicile ?* » et a été catégorisée en deux classes :  $<$ hebdomadaire pour ceux qui ont coché « *jamais* » ou « *moins de 1 jour par semaine* », et  $\geq$ hebdomadaire pour ceux qui ont coché « *1 à 3 jours par semaine* » ou « *4 à 7 jours par semaine* ».

#### **4.5.2. Évaluation de la contamination par les moisissures**

L'odeur de moisi, la présence de moisissures visibles (oui/non, surface moisie et durée) ont été recueillies (**Annexe 2**).

**L'odeur de moisi** a été définie par la réponse positive à la question « *Les critiques suivantes s'appliquent-elles à votre logement ? odeur de moisi (oui/non)* ».

La présence de **moisissures visibles** dans le logement et **la surface moisie** ont été rapportées par les participants pour les pièces suivantes : salle de bain, cuisine, salon, chambre à coucher ou autre pièce.

Pour chaque pièce, la surface moisie a été évaluée par les participants à l'aide des illustrations fournies dans le questionnaire :  $0,2 \text{ m}^2$  correspondant à 3 feuilles A4 et  $1 \text{ m}^2$  à une demi-porte. La surface moisie a été classée en six catégories :  $0 \text{ m}^2$ , petites taches,  $<0,2 \text{ m}^2$ ,  $[0,2 \text{ m}^2-1 \text{ m}^2[$ ,  $[1 \text{ m}^2-3 \text{ m}^2]$  ou  $>3 \text{ m}^2$ .

La présence de **moisissures visibles** dans le logement a été définie par la déclaration d'une surface moisie supérieure ou égale à petites taches dans l'une des quatre pièces (salle de bain, cuisine, salon, chambre à coucher). La présence de moisissures visibles dans les pièces de vie a été définie par la déclaration d'une surface moisie supérieure ou égale à petites taches dans le salon ou la chambre à coucher.

A partir des réponses des participants, **la surface moisie** dans l'ensemble du logement a été définie en prenant en compte la plus grande surface moisie dans l'une des quatre pièces (salle de bain, cuisine, salon, chambre à coucher).

Une définition alternative de **la surface moisie** dans l'ensemble du logement, à savoir la somme des surfaces moisies rapportées dans les quatre pièces, a également été utilisée. Pour calculer cette somme, une valeur spécifique de 0, 0,005, 0,1, 0,6, 2 et 3 m<sup>2</sup> a été attribuée aux six catégories prédéfinies de surfaces moisies dans chaque pièce. Les valeurs pour chaque pièce ont ensuite été additionnées pour obtenir la valeur totale de la surface moisie dans le logement qui a été classée en six catégories : 0m<sup>2</sup>, petites taches, <0,2 m<sup>2</sup>, [0,2 m<sup>2</sup>-1 m<sup>2</sup>], [1 m<sup>2</sup>-3 m<sup>2</sup>] ou >3 m<sup>2</sup>. Si un participant déclarait avoir des petites taches sur les joints ou les fenêtres dans une pièce, la somme de la surface moisie était considérée comme égale aux petites taches ; si les petites taches étaient dans plus d'une pièce, la somme de la surface moisie était considérée comme <0,2m<sup>2</sup>.

#### **4.6. Analyses statistiques**

Cette partie décrit les analyses statistiques communes aux différents objectifs de la thèse. Les analyses statistiques spécifiques à chaque objectif sont présentées dans leur partie respective.

Les analyses descriptives de la population d'intérêt ont été effectuées en considérant les pourcentages pour les variables qualitatives et la moyenne (écart-type) ou la médiane (écart interquartile) pour les variables quantitatives.

La comparaison entre les participants inclus dans l'analyse et ceux non inclus a été réalisée. En analyse univariée, le test de Student a été utilisé pour la comparaison de moyennes entre deux groupes. La comparaison de moyennes entre plus de deux groupes a été effectuée par analyse de la variance (ANOVA). Le test du Chi-2 de Pearson a été réalisé pour comparer les proportions entre deux ou plusieurs groupes.

En analyse multivariée, pour les variables expliquées catégorielles, des modèles de régression logistique ont été utilisés, soit binaire pour les variables à deux classes ou polytomique non-ordinaire pour celles à plus de deux classes. Les estimations ont été exprimées sous forme d'odds-ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%). Les variables expliquées continues ont été étudiées en utilisant des régressions linéaires. Des modèles de régression binomiale négative ont été utilisés pour évaluer les associations entre les expositions et le score de symptômes d'asthme pour tenir compte de la surdispersion, et les estimations ont été exprimées sous forme de rapport de score moyen (RSM) [179]. Pour tous les modèles, les coefficients ont été testés à l'aide du test de Wald.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Le seuil de significativité pour les tests a été fixé à  $\alpha=5\%$ . Les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique R (version 4.1.0 ou du logiciel MS Excel 2016).

## 5. RESULTATS

Ce chapitre présente les résultats correspondant aux quatre objectifs spécifiques de la thèse et comporte quatre parties. La première partie porte sur l'identification et la caractérisation des quatre phénotypes inflammatoires sanguins à l'inclusion ; il correspond à l'**objectif 1a**. La deuxième partie porte sur l'étude de l'évolution à quatre ans de ces phénotypes et correspond à l'**objectif 1b**. Les deux dernières parties couvrent les **objectifs 2a** et **2b**. La troisième partie porte sur l'étude de l'état de la contamination par les moisissures dans les logements français. La quatrième partie porte sur l'étude des associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme et ses caractéristiques dont les phénotypes inflammatoires.

## 5.1. Objectif 1a : Identifier et caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez des asthmatiques adultes en population générale

Les résultats de cette partie (Figure 7) ont donné lieu à deux communications orales lors du congrès de la Société de Pneumologie de Langue Française en janvier 2021 et du congrès de l'European Respiratory Society en septembre 2021. Ils ont également fait l'objet d'un article publié dans le journal eBioMedicine en janvier 2022.

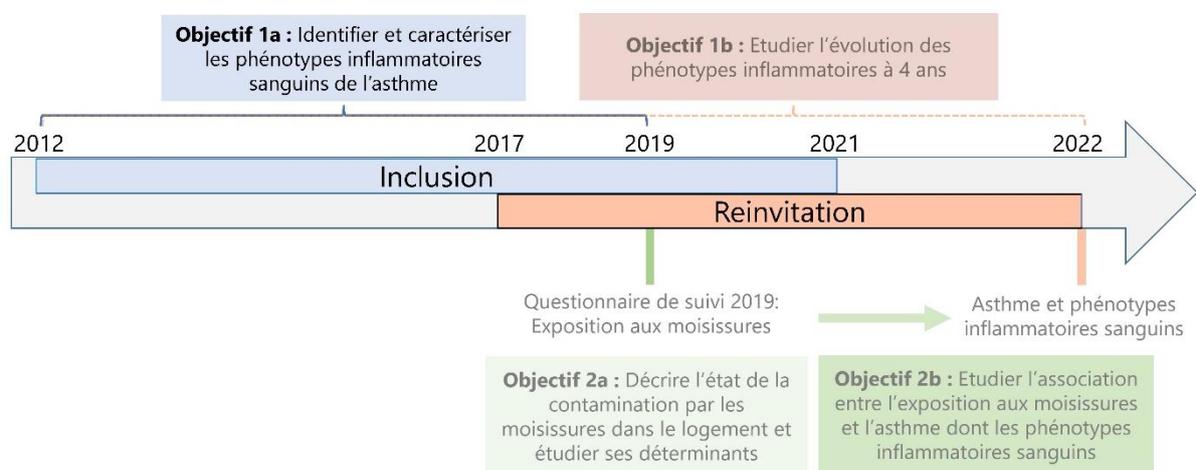


Figure 7 : objectif 1a, identifier et caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez des asthmatiques adultes en population générale

### 5.1.1. Identifier et caractériser phénotypes inflammatoires à l'inclusion

Une revue de la littérature sur les phénotypes inflammatoires sanguins de l'asthme chez l'adulte a été réalisée. J'ai effectué une recherche dans PubMed, en utilisant les termes "asthma" dans le titre et "blood eosinophil\* OR blood neutrophil\*" et "general population OR population-based" dans le titre ou le résumé, sans restriction de langue, et j'ai identifié 32 articles originaux. Après exclusion des études sur l'asthme sévère, sur le chevauchement asthme/BPCO, sur l'asthme et la COVID-19, sur la génétique, uniquement chez les enfants, sur le système du complément, les cytokines et dans des

modèles animaux, 10 articles ont été retenus. Parmi eux, un a étudié les éosinophiles sanguins en tant que caractéristique descriptive de l'asthme, trois ont étudié certaines caractéristiques de l'asthme en association avec un nombre élevé d'éosinophiles, un a étudié le chevauchement entre les phénotypes d'asthme éosinophilique, atopique et Th2, et cinq ont étudié simultanément le nombre d'éosinophiles et de neutrophiles, mais sans identifier ni caractériser les quatre phénotypes inflammatoires.

#### **5.1.1.1. Analyses statistiques**

Les associations entre le nombre de neutrophiles et d'éosinophiles et l'âge, le sexe, le tabagisme, l'IMC, le niveau d'éducation, le FDep et le traitement de l'asthme ont été étudiées en utilisant le test t de Student et l'analyse de la variance en analyse univariée, puis en incluant toutes ces variables dans une analyse multivariée.

Les expressions cliniques étudiées étaient la crise d'asthme, le score de symptômes d'asthme, les symptômes nocturnes, la bronchite chronique et la dyspnée stade 3. Les associations entre chaque expression clinique de l'asthme et les phénotypes inflammatoires sanguins ont été estimées à l'aide d'une régression logistique polytomique non ordinale ajustée sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'IMC, le niveau d'éducation, le FDep et le traitement de l'asthme (modèle principal). Le score de symptômes de l'asthme a été introduit dans les modèles soit comme variable catégorielle, soit comme variable continue pour le test de tendance. Les paramètres de la fonction pulmonaire et l'âge de début d'asthme ont uniquement fait l'objet d'une analyse descriptive, en raison du nombre élevé de données manquantes (38% et 22,5%, respectivement).

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées. Pour tenir compte d'un éventuel biais de confusion résiduel, par exemple le fait que les participants d'un CES soient plus semblables entre eux, en termes de mode de vie et d'exposition environnementale par exemple, que les participants d'autres CES, le modèle principal a été ajusté sur le CES.

Pour évaluer l'impact des valeurs manquantes sur les résultats, l'analyse a été répétée après imputation des données manquantes pour les variables explicatives à l'aide de la méthode d'imputation multiple par spécification entièrement conditionnelle (FCS). La méthode FCS est itérative et bien adaptée aux grands ensembles de données comprenant à la fois des variables catégorielles et continues [180]. Sur la base des variables liées aux expressions cliniques de l'asthme, à l'âge, au sexe, au tabagisme, à l'IMC, au niveau d'éducation, au FDep et au traitement de l'asthme, dix ensembles de données imputées ont été générés (procédure « MI » du logiciel SAS). Les coefficients ont été estimés pour chaque ensemble de données à l'aide de modèles logistiques, et ont été combinés selon la méthode de Rubin (procédure « MIANALYZE » du logiciel SAS) [181].

Les associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires définis selon d'autres seuils ont été étudiées : (a) EOS à 230 cellules/mm<sup>3</sup> et NEU à 4 000 cellules/mm<sup>3</sup> correspondants aux 75<sup>e</sup> percentiles de la distribution dans la population de CONSTANCES ; (b) valeurs seuils optimales ; et (c) EOS à 300 cellules/mm<sup>3</sup> correspondant au seuil d'éosinophiles souvent utilisé dans les études cliniques et à 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> pour les neutrophiles. Les valeurs seuils optimales ont été recherchées, séparément pour le nombre d'éosinophiles et le nombre de neutrophiles, en appliquant la méthodologie *a priori* suivante. Parmi les différentes expressions cliniques de l'asthme significativement associées aux éosinophiles ou aux neutrophiles, nous avons choisi celle qui était la mieux discriminée par le nombre d'éosinophiles (respectivement de neutrophiles). L'aire sous la courbe ROC (AUC) a été utilisée comme indicateur de la capacité discriminante du modèle. Afin de ne pas favoriser la sensibilité ou la spécificité du modèle, la valeur correspondant au maximum de l'indice de Youden a été choisie comme seuil optimal pour le nombre d'éosinophiles (respectivement de neutrophiles). Le score de symptômes d'asthme était le mieux discriminé par les éosinophiles avec une aire sous la courbe de 0,56 (IC 95 % 0,55-0,58, **Annexe 3**). Pour les neutrophiles, la dyspnée était la caractéristique la mieux discriminée avec une aire sous la courbe de 0,58 (IC à 95 %

0,57-0,59, **Annexe 3**). Les valeurs seuils optimales étaient de 250 et 3 420 cellules/mm<sup>3</sup> pour les éosinophiles et les neutrophiles, respectivement.

L'analyse avec le modèle principal a également été répétée après restriction de la population d'analyse soit aux participants dont la somme des composants leucocytaires était égale à 100 % soit à ceux définis comme asthmatiques à partir du questionnaire auto-administré et du questionnaire administré en face à face par le médecin, en utilisant les seuils de 250 et 5 000 cellules/mm<sup>3</sup> respectivement pour les éosinophiles et les neutrophiles.

Comme la prévalence de l'asthme diffère entre les hommes et les femmes, et que l'asthme et la BPCO ont plusieurs symptômes en commun, des analyses stratifiées par sexe ou par âge (<40 ans et ≥ 40 ans) ont été réalisées. Pour ces analyses, des tests d'homogénéité ont été réalisés en ajoutant le terme d'interaction dans le modèle logistique ; pour prendre en compte les comparaisons multiples, le seuil de signification corrigé de Bonferroni a été calculé (14 comparaisons, seuil corrigé=0,05/14=0,004). Pour les symptômes apparentés à la BPCO tels que le réveil dû à une quinte de toux, la bronchite chronique et la dyspnée stade 3, des comparaisons ont également été effectuées entre les participants avec un nombre de neutrophiles élevé et ceux avec un nombre de neutrophiles bas, selon le statut tabagique, puisque le tabac est le principal facteur de risque d'apparition de la BPCO. L'homogénéité des Odds ratios a été évaluée à l'aide du test de Breslow-Day [182].

Pour toutes les analyses, le phénotype paucigranulocytaire était le groupe de référence. La multiplicité des tests a été prise en compte pour les analyses stratifiées.

#### **5.1.1.2. Population d'étude**

Afin d'être le plus spécifique possible pour identifier au mieux les participants asthmatiques, une procédure en deux étapes a été appliquée :

- Des valeurs bornes ont été établies pour chaque composant, après discussion et avis d'expert (Joseph Henny, biologiste référent pour la biobanque de CONSTANCES) comme suit : lymphocytes ]5% à 80%[ ; monocytes ]1% à 30%[ ; basophiles ]0% à 10%[ ; éosinophiles ]0% à 20%[ ; neutrophiles ]15% à 90%[.
- Le Z-score a été calculé pour chaque participant selon la formule suivante :

$$Z\text{-score} = \frac{\text{Leucocytes totaux} - \text{moyenne (Leucocytes totaux)}}{\text{Ecart-type (Leucocytes totaux)}}$$

La valeur de 2 du Z-score correspondait à une valeur de leucocytes totaux de  $9,77 \cdot 10^9$  cell/L, ce qui est très proche de la valeur définie dans la population à savoir  $10 \cdot 10^9$  cell/L.

A partir des bases de données à l'inclusion extraites en octobre 2020 (n=199 711), la population étudiée comprenait des participants ayant un asthme actuel et une numération des leucocytes avec une somme des composants comprise entre 99 % et 101 %. Les participants qui avaient des valeurs hors des valeurs bornes pour au moins l'un des composants leucocytaires et ceux dont la valeur absolue du Z-score était supérieure ou égale à 2 ont été exclus (Figure 8).

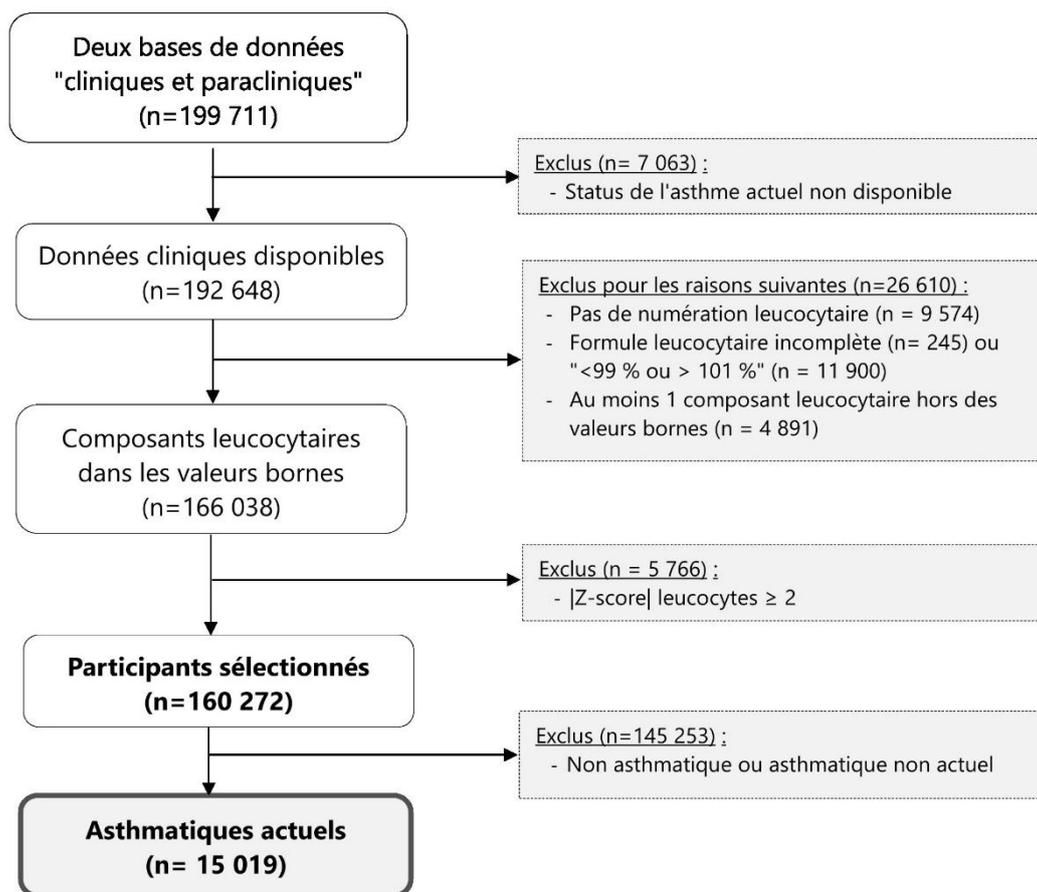


Figure 8 : Diagramme de flux pour l'identification et la caractérisation des quatre phénotypes inflammatoires à l'inclusion

### 5.1.1.3. Caractéristiques de la population d'étude

Parmi les 199 711 participants qui ont répondu au questionnaire « mode de vie » à l'inclusion, le statut de l'asthme était disponible pour 192 648 d'entre eux : les prévalences brutes de l'asthme vie et actuel étaient respectivement de 13,5% (IC 95% : 13,4-13,7) et de 9,5% (IC 95% : 9,4-9,6). La prévalence brute de l'asthme vie variait de 11,9 % à 14,4 % selon les régions. Elle était la plus faible dans les régions Hauts-de-France et Grand Est avec respectivement 11,9 % et 12,5 % (Figure 9). La prévalence brute de l'asthme actuel variait de 8,6 % à 10,0 % selon les régions et la région Hauts-de-France avait la prévalence la plus faible avec 8,6 %.

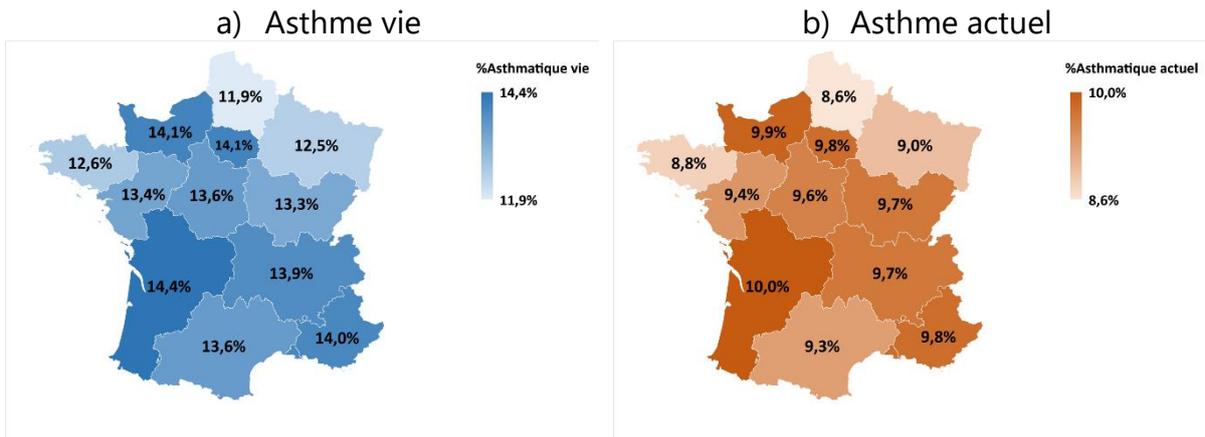


Figure 9 : Prévalence brute de l'asthme vie et actuel par région

La prévalence brute de l'asthme actuel était plus élevée chez les femmes et les participants les plus jeunes, et diminuait avec l'âge quel que soit le sexe (tous les p de tendance  $< 10^{-4}$ , Figure 10).

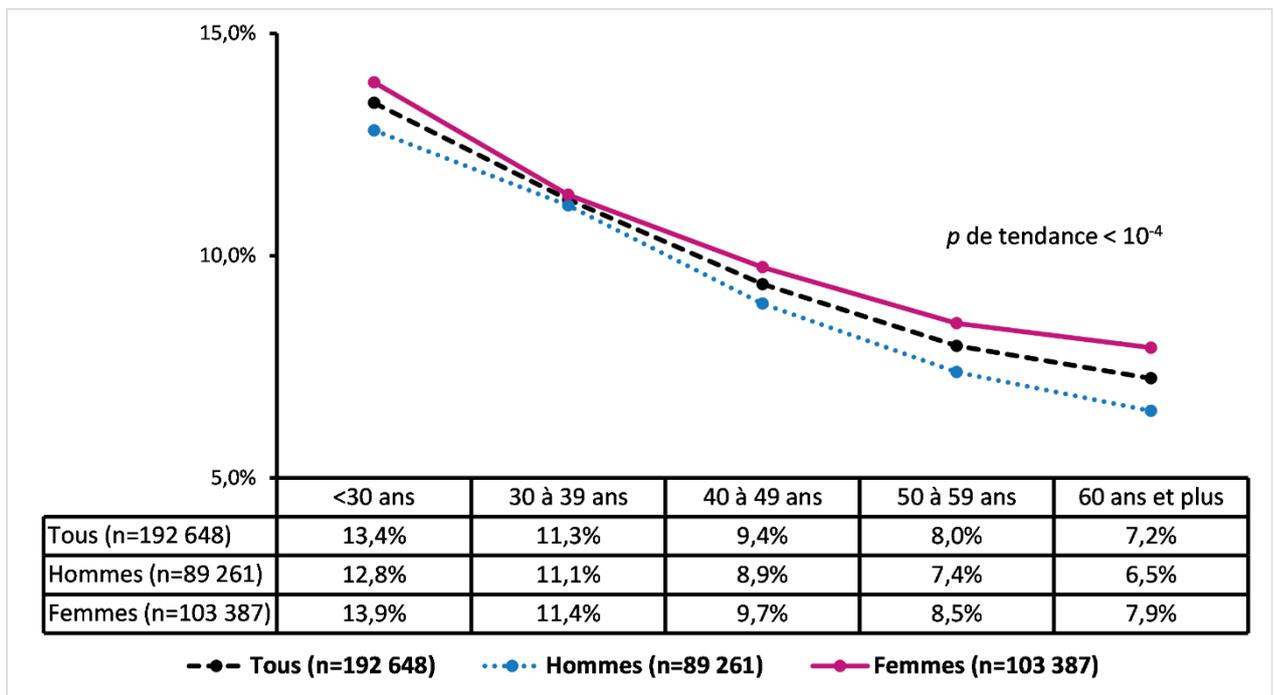


Figure 10 : Prévalence brute de l'asthme actuel selon le sexe et l'âge

Au total, 15 019 asthmatiques actuels ont été inclus dans les analyses. Ils étaient plus jeunes, moins souvent fumeurs, déclaraient plus souvent avoir pris un traitement contre l'asthme et indiquaient moins souvent un niveau d'éducation supérieur à Bac+4 et une bronchite chronique que les 3 253 asthmatiques actuels exclus. Certaines de ces différences étaient faibles bien que statistiquement significatives en raison de la grande taille de l'échantillon (**Annexe 4**). Aucune autre différence statistiquement significative n'a été observée. Les asthmatiques actuels étaient plus souvent des femmes (56,5%), l'âge moyen était de 44,3 ans, 48% étaient en surpoids et 38% ont déclaré avoir eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des 15 019 asthmatiques actuels inclus dans les analyses

	<b>Tous n=15 019</b>	<b>Paucigranulocytaire n=8 569 (57%)</b>	<b>Neutrophilique n=966 (6%)</b>	<b>Eosinophilique n=4 929 (33%)</b>	<b>Mixte n=555 (4%)</b>
<b>Age, moyenne ± écart-type</b>	44,3 ± 13,7	44,7 ± 13,7	45,1 ± 13,5	43,5 ± 13,7	42,9 ± 13,8
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	56,5	58,0	67,7	50,9	62,3
<b>Statut tabagique, n (%)</b>	<i>n=14 512</i>	<i>n=8 276</i>	<i>n=935</i>	<i>n=4 736</i>	<i>n=538</i>
Non-fumeur	45,1	46,6	36,7	45,1	36,4
Ex-fumeur	32,9	33,8	31,3	32,4	26,6
Fumeur actuel	22,0	19,6	32,0	22,5	37,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), %</b>	<i>n=14 573</i>	<i>n=8 302</i>	<i>n=937</i>	<i>n=4 793</i>	<i>n=541</i>
<18,5	2,6	2,6	2,0	2,7	2,4
[18,5-25[	49,4	49,8	40,9	51,1	42,5
[25-30[	31,6	31,3	31,1	31,9	33,5
≥30	16,4	16,3	26,0	14,3	21,6
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>	<i>n=14 798</i>	<i>n=8 431</i>	<i>n=952</i>	<i>n=4 870</i>	<i>n=545</i>
<Bac	23,7	23,1	33,2	22,4	28,4
Bac	17,1	17,0	17,2	16,8	19,6
Bac +2/+3	27,7	28,3	24,8	27,6	26,6
> Bac +3	31,5	31,6	24,8	33,2	25,3
<b>FDep, n (%)</b>	<i>n=15 018</i>	<i>n=8 568</i>	<i>n=966</i>	<i>n=4 929</i>	<i>n=555</i>
Q1 (les moins défavorisés)	20,0	20,8	20,1	18,8	16,2
Q2	20,0	19,8	18,0	20,8	20,0
Q3	19,4	19,6	18,1	19,5	18,9
Q4	20,7	20,1	21,4	21,5	20,6
Q5 (les plus défavorisés)	19,9	19,7	22,4	19,4	24,3
<b>Numération des globules blancs</b>					
Eosinophiles /mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	200 (129-308)	148 (104-192)	148 (102-190)	360 (294-462)	348 (290-431)
Neutrophiles /mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	3 337 (2 694-4 147)	3 156 (2 572-3 812)	5 570 (5 237-6 086)	3 300 (2 710-3 947)	5 510 (5 217-5 954)
<b>Paramètres de la fonction ventilatoire</b>	<i>n=9 294</i>	<i>n=5 289</i>	<i>n=565</i>	<i>n=3092</i>	<i>n=348</i>
VEMS % prédit, moyenne ± écart-type	89,7 ± 14,4	90,5 ± 14,2	87,9 ± 15,9	89,0 ± 14,2	87,7 ± 14,5
CVF % prédit, moyenne ± écart-type	93,1 ± 12,8	93,2 ± 12,8	91,4 ± 13,5	93,3 ± 12,5	92,3 ± 13,5
VEMS <80% prédit, n (%)	23,0	21,4	26,4	24,6	27,9
VEMS/ CVF<0,7, n (%)	13,5	11,4	15,6	16,2	19,0
VEMS/ CVF<LIN, n (%)	12,1	9,8	15,4	15,0	15,5
<b>Âge de début d'asthme, n (%)</b>	<i>n=11 642</i>	<i>n=6 540</i>	<i>n=729</i>	<i>n=3 934</i>	<i>n=439</i>

≥ 16 ans	41,5	42,1	337 (46,2)	139,6	41,2
	<i>n</i> =13 972	<i>n</i> =7 931	<i>n</i> =892	<i>n</i> =4 625	<i>n</i> =524
<b>Crise d'asthme, n (%)</b>	38,1	34,2	36,0	44,3	44,7
<b>Score de symptômes, n (%)</b>	<i>n</i> =14 093	<i>n</i> =8 028	<i>n</i> =892	<i>n</i> =4 661	<i>n</i> =512
0	14,6	14,9	13,2	14,8	10,2
1	34,0	37,0	32,6	29,4	31,0
2	22,9	23,4	23,7	22,1	21,9
3	13,4	12,2	13,0	15,3	16,6
4	8,6	7,5	9,8	9,9	12,3
5	6,5	5,0	7,7	8,5	8,0
<b>Symptômes nocturnes dans les 12 derniers mois, n (%)</b>	<i>n</i> =14 814	<i>n</i> =8 434	<i>n</i> =946	<i>n</i> =4 884	<i>n</i> =550
Réveil avec une gêne respiratoire	43,7	40,6	41,9	48,8	48,6
Réveil dû à un essoufflement	<i>n</i> =14 752	<i>n</i> =8 418	<i>n</i> =947	<i>n</i> =4 845	<i>n</i> =542
	15,2	13,0	16,9	18,4	18,1
Réveil dû à une quinte de toux	<i>n</i> =14 812	<i>n</i> =8 456	<i>n</i> =949	<i>n</i> =4 859	<i>n</i> =548
	40,9	40,0	49,8	39,6	49,3
	<i>n</i> =13 982	<i>n</i> =7 982	<i>n</i> =879	<i>n</i> =4 602	<i>n</i> =519
<b>Bronchite chronique, n (%)*</b>	7,9	7,4	11,6	7,6	12,1
	<i>n</i> =14 152	<i>n</i> =8 094	<i>n</i> =892	<i>n</i> =4 640	<i>n</i> =526
<b>Dyspnée stade 3, n (%)**</b>	23,0	23,7	34,6	19,0	28,1
	<i>n</i> =14 511	<i>n</i> =8 257	<i>n</i> =936	<i>n</i> =4 778	<i>n</i> =540
<b>Traitement de l'asthme, n (%)</b>	47,9	42,1	47,4	57,0	57,4
<b>Rhinite allergique actuel, n (%)</b>	54,3	50,5	46,9	61,8	58,4
<b>Autres pathologies, n (%)<sup>1</sup></b>					
Dépression	20,2	21,3	26,0	17,0	21,0
Hypertension	11,4	11,3	14,7	10,5	15,8
Cancer	4,4	4,6	4,6	4,1	3,9
Maladie respiratoire <sup>2</sup>	4,0	3,8	7,6	3,4	6,8
Diabète	2,5	2,3	4,0	2,3	4,5
Arthrite inflammatoire	21,5	1,6	2,5	1,2	1,1

IMC : Indice de masse corporelle. IQR : Écart interquartile. VEMS = volume expiratoire forcé en 1 s. CVF = capacité vitale forcée. FDep l'indice français de désavantage social. <sup>1</sup> : Antécédents médicaux à partir du questionnaire administré en face à face par le médecin. <sup>2</sup> : Bronchite chronique ou emphysème. \* : défini par la déclaration d'une toux ou de crachats tous les jours pendant 3 mois. \*\* : La dyspnée a été quantifiée à l'aide de l'échelle modifiée du Medical Research Council.

### 5.1.1.4. Caractéristiques associées aux neutrophiles et aux éosinophiles chez les asthmatiques

Les asthmatiques actuels avaient un nombre médian (IQR) d'éosinophiles et de neutrophiles de 200 (129-308) et 3 337 (2 694-4 147) cell/mm<sup>3</sup> respectivement. Le Tableau 3 ci-dessous décrit les caractéristiques associées aux neutrophiles et aux éosinophiles chez les asthmatiques actuels

Tableau 3 : Caractéristiques associées aux neutrophiles et aux éosinophiles chez les asthmatiques actuels (n=15 019)

	<b>Neutrophiles, (cell/mm<sup>3</sup>) moyenne (ET)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>Éosinophiles, (cell/mm<sup>3</sup>) moyenne (ET)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>
<b>Age, ans</b>		<i>0,0004</i>	<i>&lt;0,0001</i>		<i>0,0001</i>	<i>0,003</i>
<30	3 437 (1 089)			254 (178)		
[30-40[	3 474 (1 107)			246 (165)		
[40-50[	3 555 (1 113)			238 (163)		
[50-60[	3 462 (1 079)			236 (154)		
≥ 60	3 498 (1 078)			237 (161)		
<b>Sexe</b>		<i>&lt;0,0001</i>	<i>&lt;0,0001</i>		<i>&lt;0,0001</i>	<i>&lt;0,0001</i>
Hommes	3 395 (1 044)			256 (166)		
Femmes	3 561 (1 130)			231 (162)		
<b>Statut tabagique</b>		<i>&lt;0,0001</i>	<i>&lt;0,0001</i>		<i>0.12</i>	<i>0.09</i>
Non-fumeur	3 375 (1 067)			240 (168)		
Ex-fumeur	3 446 (1 072)			241 (167)		
Fumeur	3 789 (1 134)			247 (152)		
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>					<i>0.005</i>	<i>0.004</i>
<18,5	3 381 (1 132)	<i>&lt;0,0001</i>	<i>&lt;0,0001</i>	257 (208)		
[18,5-25[	3 355 (1 089)			244 (170)		
[25-30[	3 537 (1 084)			244 (160)		
≥ 30	3 821 (1 071)			231 (147)		
<b>Niveau d'éducation</b>		<i>&lt;0,0001</i>	<i>&lt;0,0001</i>		<i>0.13</i>	<i>0.11</i>
<Bac	3 653 (1 134)			237 (162)		
Bac	3 543 (1 097)			246 (173)		
Bac +2/+3	3 453 (1 080)			241 (164)		
> Bac +3	3 366 (1 060)			244 (161)		
<b>FDep</b>						
Q1 (les moins défavorisés)	3 411 (1 105)	<i>&lt;0,0001</i>	<i>0.04</i>	234 (163)	<i>0.005</i>	<i>0.003</i>
Q2	3 454 (1 081)			246 (166)		
Q3	3 458 (1 095)			241 (159)		
Q4	3 527 (1 076)			249 (170)		
Q5 (les plus défavorisés)	3 589 (1 114)			241 (164)		
<b>Traitement pour l'asthme</b>		<i>0.002</i>	<i>0.0004</i>		<i>&lt;0,0001</i>	<i>&lt;0,0001</i>
Non	3 464 (1 084)			217 (140)		
Oui	3 522 (1 108)			270 (184)		

\* : analyse univariée. \*\* : analyse multivariée incluant toutes les variables du modèle. ET : écart-type.

Le nombre de neutrophiles était significativement plus élevé chez les femmes et les fumeurs, augmentait avec l'âge, l'IMC et le FDep, et diminuait avec le niveau d'éducation (test de Wald, tous les  $p < 0,01$ ). Le nombre d'éosinophiles était significativement plus faible chez les femmes et diminuait avec l'âge et l'IMC (test de Wald, tous  $p < 0,01$ ). Le nombre d'éosinophiles et de neutrophiles était significativement plus élevé chez les participants ayant déclaré avoir pris un traitement pour l'asthme au cours des 12 derniers mois (test de Wald, tous  $p < 0,01$ , Tableau 3).

#### **5.1.1.5. Identification et caractérisation des quatre phénotypes à l'inclusion**

Les phénotypes paucigranulocytaire, neutrophilique, éosinophilique et mixte représentaient respectivement 57,1%, 6,4%, 32,8% et 3,7% des asthmatiques actuels (Figure 11). La proportion de femmes était la plus élevée dans le phénotype neutrophilique, celle des obèses et des fumeurs actuels étaient les plus élevées dans les phénotypes neutrophilique et mixte, et la proportion de participants ayant un niveau d'éducation supérieur à bac+3 était la plus élevée dans le phénotype éosinophilique (Tableau 2).

La répartition des phénotypes inflammatoires différait selon le sexe et l'âge. Les phénotypes paucigranulocytaire, neutrophilique, éosinophilique et mixte représentaient respectivement 55 %, 5 %, 37 % et 3 % chez les hommes, tandis que chez les femmes, la répartition était respectivement de 59 %, 8 %, 30 % et 4 %. Les phénotypes paucigranulocytaire, neutrophilique, éosinophilique et mixte représentaient respectivement 55 %, 6 %, 35 % et 4 % des asthmatiques actuels âgés de moins de 40 ans, tandis que chez ceux âgés de 40 ans et plus, la répartition était respectivement de 58 %, 7 %, 31 % et 3 %.

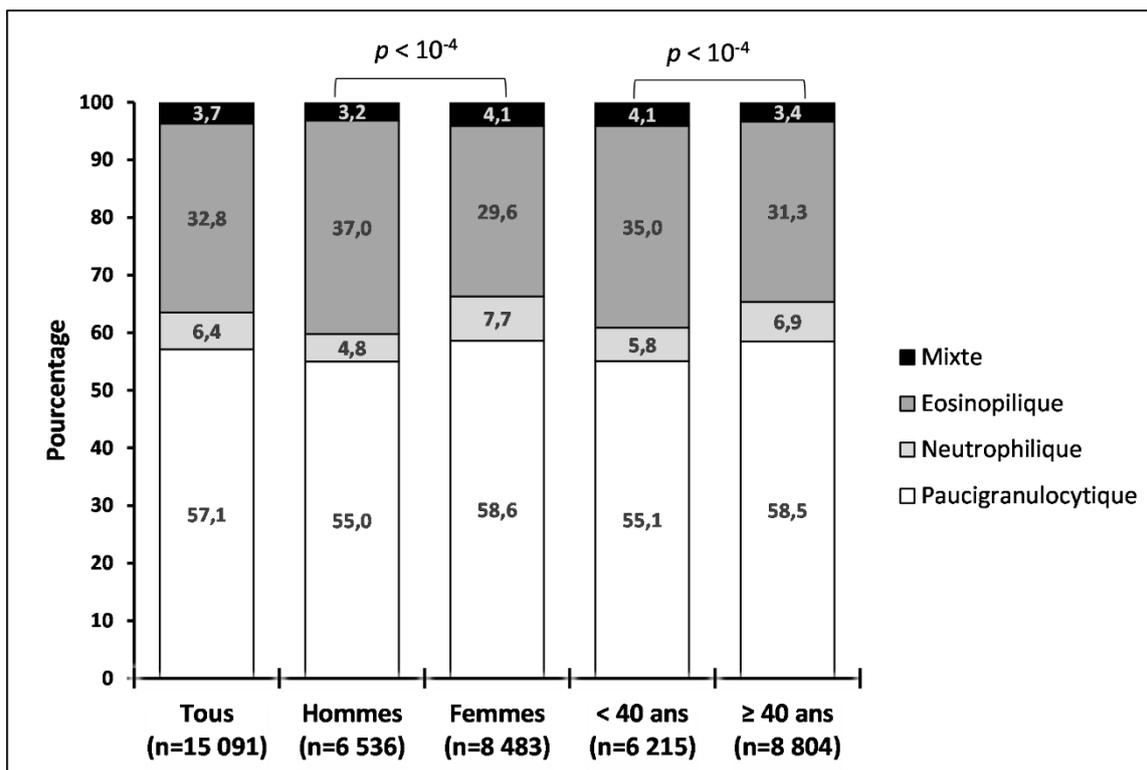


Figure 11 : Distribution des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques actuels selon le sexe et l'âge

Les asthmatiques actuels ayant un phénotype neutrophilique déclaraient avoir plus souvent de symptômes nocturnes, de bronchite chronique et de dyspnée que ceux ayant un phénotype paucigranulocytique (Tableau 4). Les asthmatiques actuels ayant un phénotype éosinophilique déclaraient plus souvent un réveil avec une gêne respiratoire et un réveil dû à un essoufflement que ceux ayant un phénotype paucigranulocytique. Ils signalaient également moins de dyspnée de stade 3 que ceux ayant un phénotype paucigranulocytique. Les phénotypes éosinophilique et mixte étaient associés à une crise d'asthme plus fréquentes au cours des 12 derniers mois, à une rhinite allergique plus fréquente et à un score de symptômes d'asthme plus élevé avec une tendance monotone croissante (tous les p de tendance  $\leq 0,001$ ). Un ajustement supplémentaire sur le CES donnait des résultats similaires (**Annexe 5**).

Tableau 4 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires

Tous (n=15 019)	Neutrophilique n=966 (6%)*	Eosinophilique n=4 929 (33%)*	Mixte n=555 (4%)*
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
<b>Crise d'asthme</b>	0,96 (0,82-1,13)	1,31 (1,20-1,42)	1,25 (1,02-1,53)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
0	réf.	Réf.	Réf.
1	0,96 (0,75-1,22)	0,99 (0,87-1,12)	1,49 (1,05-2,10)
2	1,01 (0,79-1,30)	1,10 (0,97-1,26)	1,45 (1,01-2,07)
3	0,97 (0,73-1,29)	1,33 (1,15-1,53)	1,85 (1,27-2,70)
4	1,26 (0,92-1,71)	1,36 (1,16-1,60)	2,10 (1,40-3,14)
5	1,32 (0,94-1,86)	1,62 (1,35-1,93)	1,68 (1,06-2,66)
	(p de tendance=0,05)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance=0,001)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,00 (0,87-1,16)	1,30 (1,20-1,40)	1,20 (0,99-1,45)
Réveil dû à un essoufflement	1,24 (1,02-1,51)	1,36 (1,22-1,51)	1,23 (0,97-1,58)
Réveil dû à une quinte de toux	1,27 (1,10-1,47)	0,99 (0,92-1,07)	1,24 (1,03-1,49)
<b>Bronchite chronique</b>	1,42 (1,12-1,81)	0,96 (0,82-1,11)	1,26 (0,93-1,72)
<b>Dyspnée stade 3+</b>	1,21 (1,02-1,43)	0,79 (0,71-0,87)	0,94 (0,75-1,18)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique, l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDep.

Les principales expressions cliniques de chaque phénotype étaient retrouvées, quelles que soient **les analyses de sensibilité réalisées** : que ce soit après imputation des données manquantes, avec les seuils du 75<sup>e</sup> percentile (EOS 230 et NEU 4 000 cell/mm<sup>3</sup>), les seuils obtenus à partir des courbes ROC (EOS 250 cell/mm<sup>3</sup> et NEU 3 420 cell/mm<sup>3</sup>), ou le seuil d'éosinophiles souvent utilisé dans les études cliniques (EOS 300 cell/mm<sup>3</sup>). Le phénotype neutrophilique restait associé positivement au réveil dû à une quinte de toux, à la bronchite chronique et à la dyspnée (**Annexe 6**). Le phénotype éosinophilique restait associé positivement à la crise d'asthme, au score des symptômes d'asthme et aux symptômes nocturnes, et inversement associé à la dyspnée (**Annexe 7**). Le phénotype mixte restait associé positivement à la crise d'asthme et au score des symptômes d'asthme (**Annexe 8**).

Les analyses effectuées chez les 14 299 participants ayant un asthme actuel auto-rapporté et une somme des composants leucocytaires égale à 100% (**Annexe 9**), ou chez les 10 560 participants définis comme asthmatiques à partir de leur déclaration et

du questionnaire administré en face à face par un médecin, ou chez ceux avec une somme des composants leucocytaires comprise entre 99% et 101%, ne modifiaient pas les résultats (**Annexe 10**). En stratifiant les analyses selon le sexe (Tableau 5) ou l'âge (**Annexe 11**), les expressions cliniques associées aux phénotypes inflammatoires étaient similaires, et aucune hétérogénéité statistiquement significative n'a été mise en évidence.

Tableau 5 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires selon le sexe

	<b>Neutrophilique n=312 (5%)</b>	<b>Eosinophilique n=2 419 (37%)</b>	<b>Mixte n=209 (3%)</b>
<b>Hommes (n=6 536)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Crise d'asthme</b>	0,72 (0,53-0,99)	1,35 (1,19-1,53)	1,21 (0,87-1,69)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
0	réf.	Réf.	Réf.
1	1,06 (0,71-1,60)	1,07 (0,91-1,27)	1,74 (1,08-2,82)
2	1,28 (0,84-1,96)	1,28 (1,07-1,54)	1,34 (0,79-2,28)
3	1,14 (0,69-1,88)	1,53 (1,25-1,88)	1,22 (0,66-2,25)
4	2,06 (1,25-3,39)	1,38 (1,08-1,76)	1,99 (1,08-1,76)
5	1,99 (1,16-3,41)	1,80 (1,39-2,33)	1,19 (0,55-2,55)
	(p de tendance =0,001)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance =0,53)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,09 (0,84-1,41)	1,33 (1,19-1,49)	0,85 (0,62-1,16)
Réveil dû à un essoufflement	1,68 (1,23-2,31)	1,44 (1,24-1,68)	1,07 (0,70-1,62)
Réveil dû à une quinte de toux	1,25 (0,97-1,61)	0,98 (0,88-1,11)	1,35 (0,99-1,83)
<b>Bronchite chronique</b>	1,56 (1,07-2,26)	0,91 (0,74-1,12)	1,28 (0,80-2,04)
<b>Dyspnée stade 3<sup>+</sup></b>	1,25 (0,90-1,73)	0,86 (0,72-1,03)	0,95 (0,62-1,47)
<b>Femmes (n=8 483)</b>	<b>n=654 (8%)</b>	<b>n=2 510 (30%)</b>	<b>n=346 (4%)</b>
<b>Crise d'asthme</b>	1,05 (0,86-1,28)	1,27 (1,13-1,42)	1,23 (0,95-1,60)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
0	réf.	Réf.	Réf.
1	0,85 (0,63-1,15)	0,89 (0,70-1,07)	1,30 (0,79-2,14)
2	0,85 (0,62-1,17)	0,94 (0,78-1,13)	1,50 (0,92-2,47)
3	0,83 (0,58-1,18)	1,14 (0,93-1,18)	2,19 (1,32-3,65)
4	0,94 (0,64-1,40)	1,30 (1,04-1,62)	2,20 (1,27-3,81)
5	0,97 (0,63-1,51)	1,43 (1,11-1,83)	1,95 (1,06-3,58)
	(p de tendance =0,93)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance =0,0004)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	0,97 (0,81-1,17)	1,27 (1,14-1,41)	1,48 (1,17-1,88)
Réveil dû à un essoufflement	1,03 (0,80-1,33)	1,29 (1,12-1,49)	1,32 (0,98-1,79)
Réveil dû à une quinte de toux	1,26 (1,06-1,51)	0,99 (0,89-1,10)	1,17 (0,92-1,47)
<b>Bronchite chronique</b>	1,36 (0,99-1,85)	0,99 (0,81-1,22)	1,25 (0,82-1,88)
<b>Dyspnée stade 3<sup>+</sup></b>	1,19 (0,98-1,45)	0,74 (0,66-0,84)	0,94 (0,72-1,23)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le statut tabagique, l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDEP

Les associations entre les symptômes de type BPCO et le phénotype neutrophilique ont été examinées selon le statut tabagique et ont montré que, quel que soit le statut tabagique, les asthmatiques actuels ayant un nombre élevé de neutrophiles déclaraient plus souvent un réveil dû à une quinte de toux, une bronchite chronique et une dyspnée (Figure 12).

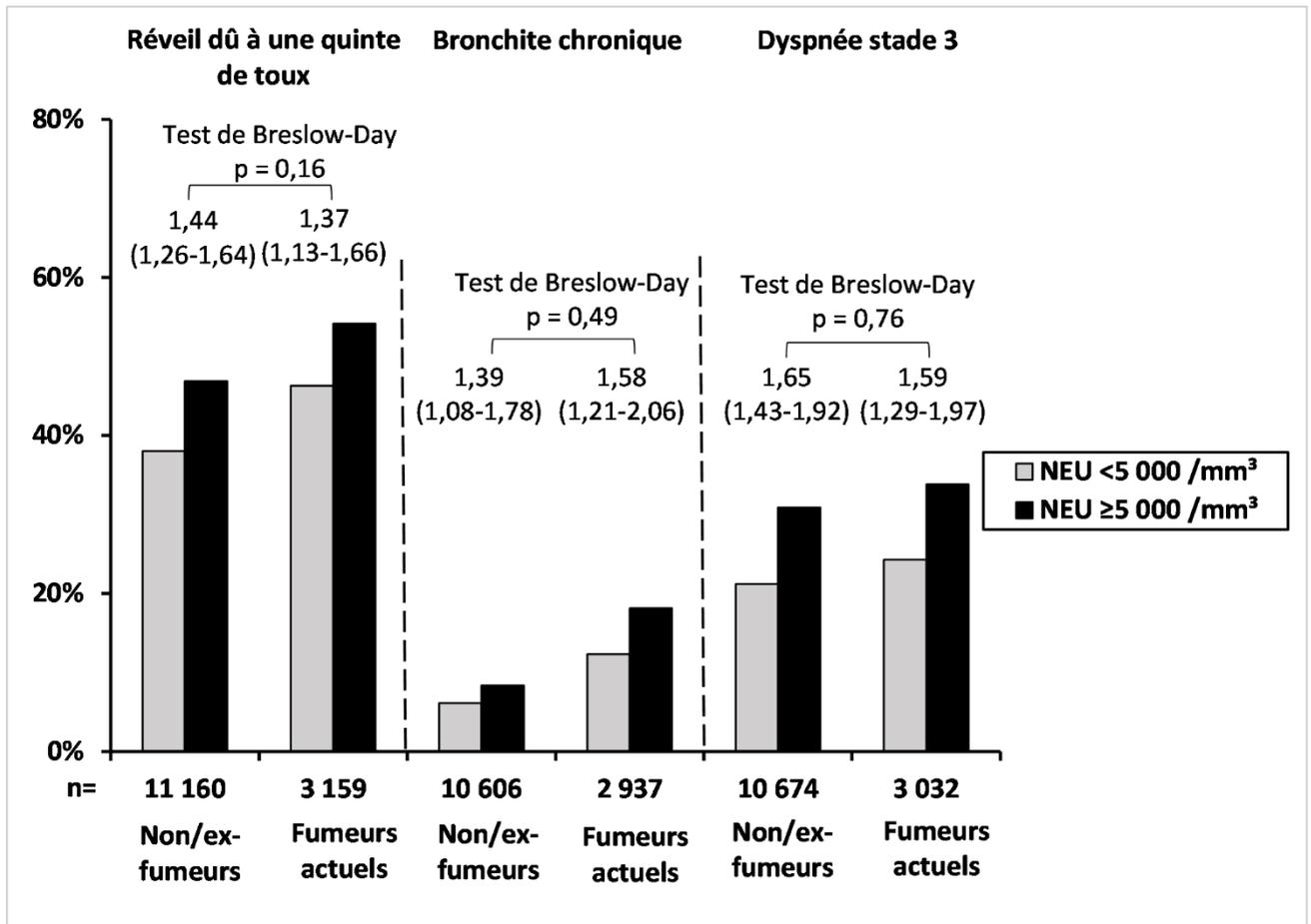


Figure 12 : Associations entre réveil dû à une quinte de toux, bronchite chronique, et dyspnée, et asthme neutrophilique selon statut tabagique

### 5.1.1.6. Synthèse des résultats

Cette analyse a identifié quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez les asthmatiques actuels adultes de la cohorte CONSTANCES à l'inclusion. Chaque phénotype inflammatoire était associé à des expressions cliniques distinctes de

l'asthme. Le phénotype neutrophilique était associé positivement au réveil dû à une quinte de toux, à la bronchite chronique et à la dyspnée. Les phénotypes éosinophilique et mixte étaient associés positivement à la crise d'asthme et au score de symptômes d'asthme. Le phénotype éosinophilique était également associé positivement au réveil dû à un essoufflement et au réveil avec une gêne respiratoire. Les différentes analyses de sensibilité ne modifiaient pas les résultats. Les principales expressions cliniques associées à chaque phénotype étaient retrouvées indépendamment du sexe et des classes d'âge.

#### **5.1.1.7. Forces et limites de l'étude**

Pour la première fois chez des asthmatiques actuels en population générale, cette analyse a permis de construire et d'étudier les quatre phénotypes inflammatoires simultanément sans chevauchement entre eux. La définition de l'asthme actuel a été conçue pour inclure de manière exhaustive les participants ayant souffert d'asthme au cours des 12 derniers mois, sur la base de la déclaration (1) d'une crise d'asthme ou (2) de la prise d'un traitement pour l'asthme ou (3) de symptômes respiratoires au cours de cette période. Cependant, nous devons reconnaître que certains participants ayant un asthme actuel peuvent ne pas avoir été identifiés comme tels, bien que nous n'ayons aucun moyen d'estimer leur nombre. Au moment où les participants ont rempli les questionnaires, ils ne connaissaient pas leur phénotype inflammatoire et ignoraient les hypothèses de l'analyse, ce qui réduit le risque de biais de classification différentielle.

#### **5.1.1.8. Comparaison des résultats à la littérature**

Une prévalence brute de l'asthme chez les adultes de 13,5% a été observée, ce qui est très proche de la prévalence pondérée de 14% récemment rapportée dans CONSTANCES [4] et de celle de 12,8% rapportée dans l'enquête ASTHMAPOP [2]. La prévalence de l'asthme actuel était plus élevée dans CONSTANCES que dans ASTHMAPOP (9,5 vs 6,4% respectivement), ce qui s'explique probablement par une différence dans la définition de l'asthme actuel. Dans notre analyse, le nombre de

neutrophiles était associé à l'âge, au sexe et au tabagisme. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes, intégrée dans la Haute Autorité de Santé-HAS) qui soulignaient que la consommation de tabac augmentait significativement les différents composants leucocytaires, en particulier les neutrophiles [183]. Le nombre plus faible d'éosinophiles que nous avons observé chez les femmes et les participants obèses souffrant d'asthme est également cohérent avec les résultats d'une précédente étude rapportant des corrélations négatives entre l'IMC et le nombre d'éosinophiles dans le sang chez les asthmatiques [184]. Le phénotype paucigranulocytaire était le plus fréquent, suivi des phénotypes éosinophilique, neutrophilique et mixte. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus précédemment par Nadif *et al.* [12] et McGrath *et al.* [68] dans le sang et dans l'expectoration induite, respectivement. Les quatre phénotypes inflammatoires sanguins étaient associés à des expressions cliniques distinctes de l'asthme. Ces résultats sont difficilement comparables à ceux de la littérature. En effet, à part l'étude EGEA, aucune étude n'a utilisé simultanément les éosinophiles et les neutrophiles sanguins pour identifier et caractériser ces phénotypes inflammatoires chez des participants asthmatiques. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude EGEA. L'association entre le fait d'être réveillé par une quinte de toux ou une dyspnée et le phénotype neutrophilique, n'était pas statistiquement significative dans l'étude EGEA, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon (n=48) [11].

En conclusion, des différences cliniques ont été observées selon les phénotypes inflammatoires sanguins dans une grande cohorte en population générale, similaires à celles observées dans les études cas-témoins et cliniques. Ces résultats confirment que le phénotype paucigranulocytaire est un phénotype d'intérêt et que l'utilisation du terme phénotype neutrophilique est appropriée. L'identification et la caractérisation des phénotypes basés sur les éosinophiles et les neutrophiles, deux cellules inflammatoires clés de l'asthme, pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients. De tels phénotypes sont intéressants pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels les facteurs environnementaux affectent l'asthme.

### 5.1.2. Identifier et caractériser phénotypes inflammatoires à la réinvitation

Cette partie répond à la question suivante : « *Les caractéristiques cliniques des phénotypes inflammatoires à la réinvitation sont-elles similaires à celles de l'inclusion ?* »

Pour ce faire, les données de réinvitation, avec des questions sur la santé respiratoire identiques à celles du questionnaire d'inclusion ont été utilisées.

En raison de la fermeture des CES lors de la pandémie de COVID-19, nous avons choisi d'attendre qu'un maximum de participants puissent revenir au CES. Par conséquent, cette analyse a été réalisée en troisième année de thèse, à partir de la base de données extraite en septembre 2022.

Comme l'année de réinvitation à un nouveau bilan de santé varie en fonction de l'année du premier bilan de santé (à l'inclusion), ceux qui ont été inclus avant 2016 en sont à leur 3<sup>ème</sup> bilan en 2022 (**Annexe 12**). Au total, 53 831 participants ont répondu au questionnaire du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> bilan et/ou effectué l'examen paraclinique du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> bilan au CES (Figure 13). Parmi les participants qui ont fait une fois l'examen paraclinique, soit lors du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> bilan, ceux qui ont répondu au questionnaire respiratoire au même moment que le bilan, ont été inclus dans l'analyse (n=34 033). Parmi les participants ayant fait deux fois l'examen paraclinique, ceux qui ont répondu au questionnaire respiratoire au moment du 2<sup>ème</sup> bilan ont également été inclus dans l'analyse (n=1 786). Au total, **35 819** participants ont été inclus dans l'analyse.

Dans la suite de cette thèse, nous avons défini les participants ayant des données sur la 1<sup>ère</sup> réinvitation comme étant ceux qui ont été vus pour la première fois au CES et qui ont répondu au questionnaire respiratoire au même moment (n=35 819).

Participants ayant fait une fois l'examen paraclinique à la réinvitation (n=41 451)

	2 <sup>e</sup> bilan				3 <sup>e</sup> Bilan			
Examen paraclinique	OUI n=40 043		NON n=1 408		OUI n=1 408		NON n=40 043	
Réponse au questionnaire sur la santé respiratoire	OUI n=32 904	NON n=7 139	OUI n=50	NON n=1 403	OUI n=1 129	NON n=279	OUI n=3 240	NON n=36 803
	↓ ↓							
	Participants inclus (n=34 033)							

Participants ayant fait deux fois l'examen paraclinique à la réinvitation (n=2 255)

	n=1 516		n=270		n=385		n=84					
	2 <sup>e</sup> bilan	3 <sup>e</sup> Bilan	2 <sup>e</sup> bilan	3 <sup>e</sup> Bilan	2 <sup>e</sup> bilan	3 <sup>e</sup> Bilan	2 <sup>e</sup> bilan	3 <sup>e</sup> Bilan				
Examen paraclinique	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI				
Réponse au questionnaire sur la santé respiratoire	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON				
	↓ ↓		↓ ↓									
	Participants inclus (n=1 786)											

Figure 13 : Les différents scénarios à la réinvitation

### 5.1.2.1. Analyses statistiques

Les expressions cliniques étudiées étaient la crise d'asthme, le score de symptômes d'asthme, les symptômes nocturnes, la bronchite chronique et la dyspnée stade 3. Les associations entre chaque expression clinique de l'asthme et les phénotypes inflammatoires sanguins ont été estimées à l'aide d'une régression logistique polytomique non ordinale ajustée sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'IMC, le niveau d'éducation, le FDep et le traitement de l'asthme.

### 5.1.2.2. Population d'étude

La population étudiée comprenait des participants ayant des données sur la 1<sup>ère</sup> réinvitation et classés comme asthmatiques actuels, ayant une numération des

globules blancs, une somme des composants leucocytaires comprise entre 99 % et 101 %, les cinq composants leucocytaires compris dans les valeurs bornes et une valeur absolue du Z-score des leucocytes totaux inférieure à 2 à la réinvasion (Figure 14).

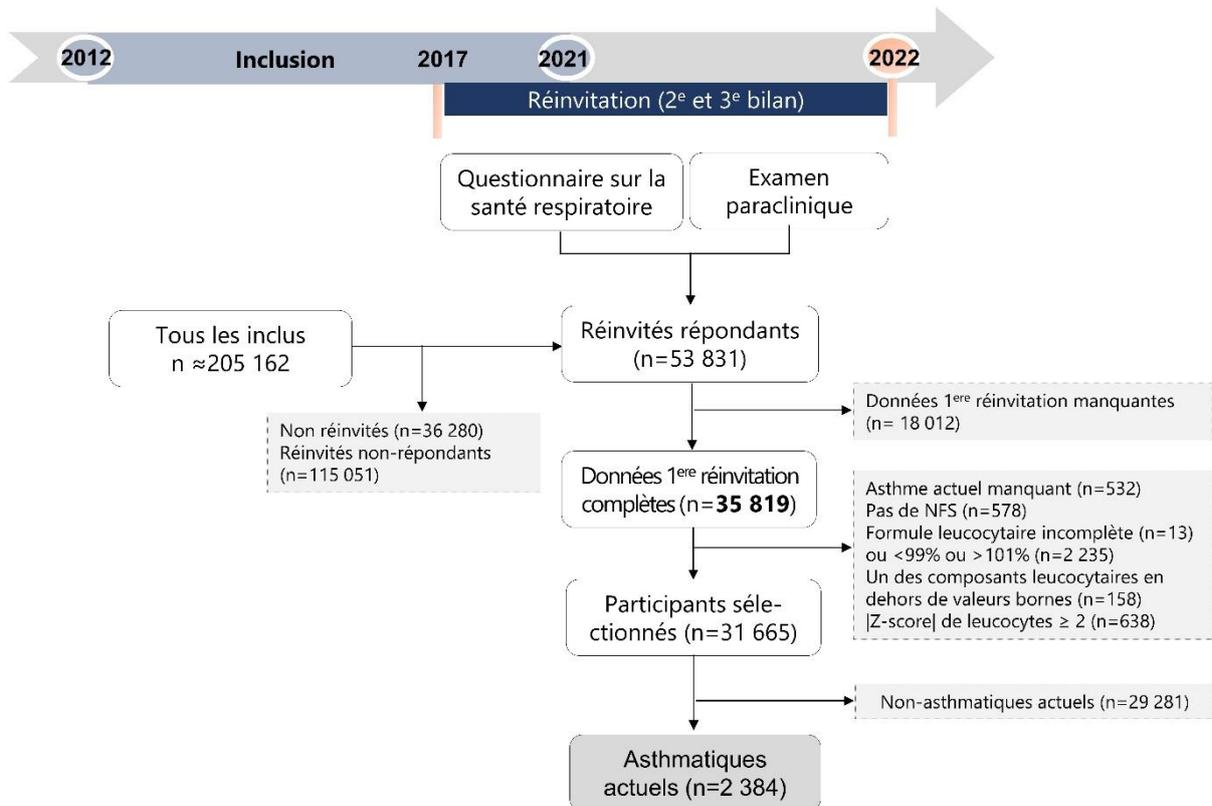


Figure 14 : Diagramme de flux pour l'identification et la caractérisation des phénotypes inflammatoires à la réinvasion

### 5.1.2.3. Caractéristiques de la population d'étude

Au total, 2 384 asthmatiques actuels ont été inclus dans les analyses. Les asthmatiques actuels étaient plus souvent des femmes (56,4%), l'âge moyen était de 51,6 ans, 51,8% étaient en surpoids et 37% déclaraient avoir eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques des 2 384 asthmatiques actuels inclus dans les analyses

	Tous (N=2 384)	Paucigranulocytaire (N=1 400)	Neutrophilique (N=111)	Eosinophilique (N=796)	Mixte (N=77)
<b>Age, an, moyenne ± écart-type</b>	51,6 ± 12,9	51,9 ± 12,7	50,0 ± 13,6	51,4 ± 13,1	51,3 ± 13,7
<b>Sexe, femmes, n (%)</b>	1 345 (56,4)	834 (59,6)	74 (66,7)	398 (50,0)	39 (50,6)
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>					
<Bac	480 (20,3)	272 (19,6)	36 (32,4)	147 (18,7)	25 (33,3)
Bac	369 (15,6)	223 (16,1)	20 (18,0)	117 (14,9)	9 (12,0)
Bac +2/+3	709 (30,0)	426 (30,7)	31 (27,9)	232 (29,5)	20 (26,7)
>Bac +3	803 (34,0)	467 (33,6)	24 (21,6)	291 (37,0)	21 (28,0)
Manquant	23	12	0	9	2
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	236 (10,1)	113 (8,2)	20 (18,3)	85 (10,9)	18 (24,0)
Manquant	39	21	2	14	2
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), %</b>					
<18,5	38 (1,6)	21 (1,5)	2 (1,8)	13 (1,6)	2 (2,7)
[18,5-25[	1101 (46,6)	645 (46,5)	48 (43,6)	375 (47,6)	33 (44,0)
[25-30[	810 (34,3)	471 (33,9)	33 (30,0)	283 (35,9)	23 (30,7)
≥30	412 (17,5)	251 (18,1)	27 (24,5)	117 (14,8)	17 (22,7)
Manquant	23	12	1	8	2
Eosinophiles /mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	201 (129-312)	147 (103-193)	139 (97,2-189)	357 (299-462)	332 (283-421)
Neutrophiles /mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	3 300 (2 667-4 057)	3 144 (2 561-3 810)	5 565 (5 229-5 921)	3 283 (2 704-3 912)	5 587 (5 193-5 850)
<b>Paramètres de la fonction ventilatoire</b>					
VEMS % prédit, moyenne ± écart-type	90,6 ± 14,8	91,4 ± 14,4	89,3 ± 13,4	89,8 ± 15,5	88,1 ± 16,1
CVF % prédit, moyenne ± écart-type	94,7 ± 13,6	94,9 ± 13,0	92,4 ± 11,1	94,8 ± 14,5	90,6 ± 14,3
VEMS <80% prédit, n (%)	224 (22,3)	120 (21,3)	9 (20,5)	86 (23,2)	9 (33,3)
VEMS/ CVF<0,7, n (%)	190 (18,9)	101 (17,9)	5 (11,4)	80 (21,6)	4 (14,8)
VEMS/ CVF<LIN, n (%)	118 (11,7)	62 (11,0)	4 (9,1)	49 (13,2)	3 (11,1)
Manquant	1379	836	67	426	50
<b>Âge de début d'asthme, ≥16 ans, n (%)</b>	993 (49,6)	576 (49,1)	58 (63,7)	332 (49,4)	27 (40,9)
Manquant	381	226	20	124	11
<b>Crise d'asthme, n (%)</b>	845 (37,3)	460 (34,5)	27 (25,5)	337 (45,1)	21 (27,3)
Manquant	118	65	5	48	0
<b>Score de symptômes, n (%)</b>					

	0	428 (18,8)	257 (19,3)	13 (12,1)	144 (18,8)	14 (19,4)
	1	843 (37,0)	519 (38,9)	46 (43,0)	249 (32,4)	29 (40,3)
	2	511 (22,4)	283 (21,2)	22 (20,6)	190 (24,7)	16 (22,2)
	3	266 (11,7)	159 (11,9)	16 (15,0)	85 (11,1)	6 (8,3)
	4	150 (6,6)	76 (5,7)	5 (4,7)	66 (8,6)	3 (4,2)
	5	82 (3,6)	39 (2,9)	5 (4,7)	34 (4,4)	4 (5,6)
Manquant		104	67	4	28	5
<b>Symptômes nocturnes dans les 12 derniers mois, n (%)</b>						
Réveil avec une gêne respiratoire		916 (38,8)	503 (36,2)	40 (36,7)	344 (43,5)	29 (38,7)
Manquant		21	12	2	5	2
Réveil dû à un essoufflement		296 (12,5)	162 (11,7)	11 (10,0)	111 (14,0)	12 (15,6)
Manquant		17	11	1	5	0
Réveil dû à une quinte de toux		803 (34,0)	455 (32,7)	47 (42,7)	273 (34,6)	28 (36,8)
Manquant		19	9	1	8	1
<b>Bronchite chronique, n (%)*</b>		143 (6,2)	69 (5,1)	20 (18,9)	47 (6,2)	7 (9,6)
Manquant		93	51	5	33	4
<b>Dyspnée stade 3, n (%)**</b>		445 (19,3)	277 (20,6)	35 (32,7)	114 (14,7)	19 (25,3)
Manquant		79	53	4	20	2
<b>Traitement de l'asthme, n (%)</b>		1211 (52,0)	663 (48,3)	53 (50,5)	459 (58,9)	36 (48,0)
Manquant		53	28	6	17	2
<b>Score d'ACT ≤ 19, n (%)</b>		369 (17,1%)	198 (15,7)	18 (18,9)	146 (20,0)	7 (10,3)
Manquant		225	135	16	65	9

ET : Ecart type. IMC : Indice de masse corporelle. IQR : Écart interquartile. VEMS = volume expiratoire forcé en 1 s. CVF = capacité vitale forcée. FDep l'ndice français de désavantage social. \* : défini par la déclaration d'une toux ou de crachats tous les jours pendant 3 mois. \*\* : La dyspnée a été quantifiée à l'aide de l'échelle modifiée du Medical Research Council.

### 5.1.2.4. Caractéristiques cliniques des phénotypes inflammatoires à la réinvitation

Les phénotypes paucigranulocytique, neutrophilique, éosinophilique et mixte représentaient respectivement 58,9%, 4,6%, 33,3% et 3,2%.

Les asthmatiques actuels ayant un phénotype neutrophilique déclaraient avoir moins souvent une crise d'asthme et plus souvent de bronchite chronique que ceux ayant un phénotype paucigranulocytique (Tableau 7). Les asthmatiques actuels ayant un phénotype éosinophilique déclaraient plus souvent une crise d'asthme et un réveil avec une gêne respiratoire, et moins souvent une dyspnée que ceux ayant un phénotype paucigranulocytique. Le phénotype éosinophilique était également associé à un score de symptômes d'asthme plus élevé avec une tendance monotone croissante (p de tendance =0,008). L'ajustement supplémentaire sur le CES donnait des résultats similaires (**Annexe 13**).

Tableau 7 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires à la réinvitation

Tous (n=2 384)	Phénotypes inflammatoires		
	Neutrophilique n=111 (5%)*	Eosinophilique n=796 (33%)*	Mixte n=77 (3%)*
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
<b>Crise d'asthme</b>	0,52 (0,32-0,86)	1,44 (1,18-1,76)	0,74 (0,41-1,31)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
0	réf.	réf.	réf.
1	1,80 (0,91-3,58)	1,06 (0,81-1,40)	1,02 (0,50-2,09)
2	1,56 (0,74-3,29)	1,35 (1,01-1,81)	1,02 (0,46-2,22)
3	1,67 (0,74-3,77)	1,03 (0,73-1,47)	0,59 (0,20-1,72)
4	1,06 (0,33-3,44)	1,62 (1,08-2,43)	0,50 (0,11-2,31)
5	2,59 (0,84-7,94)	1,71 (1,01-2,89)	1,98 (0,59-6,66)
	p de tendance=0,40	p de tendance=0,008	p de tendance=0,76
<b>Symptômes nocturnes dans les 12 derniers mois</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,03 (0,67-1,58)	1,30 (1,08-1,57)	1,06 (0,63-1,78)
Réveil dû à un essoufflement	0,90 (0,47-1,74)	1,10 (0,84-1,45)	1,19 (0,59-2,43)
Réveil dû à une quinte de toux	1,27 (0,83-1,95)	1,12 (0,92-1,36)	1,20 (0,72-2,01)
<b>Bronchite chronique</b>	3,83 (2,10-6,96)	1,09 (0,72-1,64)	1,88 (0,80-4,44)
<b>Dyspnée stade 3</b>	1,53 (0,93-2,50)	0,74 (0,57-0,97)	1,01 (0,53-1,90)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique, l'IMC, le traitement, le niveau d'éducation et le FDep.

### **5.1.2.1. Synthèse des résultats**

Les expressions cliniques associées aux phénotypes neutrophilique et éosinophilique à partir des données à la réinvitation étaient cohérentes avec celles mises en évidence à partir des données d'inclusion. En revanche, aucune association significative n'était mise en évidence pour le phénotype mixte, en raison d'un manque de puissance.

### **5.1.3. Associations entre les phénotypes inflammatoires à l'inclusion et la persistance de l'asthme à la réinvitation**

Les résultats de cette partie ont donné lieu à une communication affichée au congrès de l'European Respiratory Society en septembre 2023.

#### **5.1.3.1. Analyses statistiques**

Les associations entre les phénotypes inflammatoires à l'inclusion et l'évolution de l'asthme (persistant/rémittent) ont été étudiées à l'aide de modèles logistiques ajustés sur l'âge, le sexe, le tabagisme, le niveau d'éducation, l'IMC et le FDep à l'inclusion.

#### **5.1.3.2. Population d'étude**

Pour répondre à cet objectif, les données d'inclusion ainsi que les données de la réinvitation ont été utilisées.

La population étudiée comprenait les participants déclarant un asthme actuel, ayant une numération des globules blancs, une somme des composants leucocytaires comprise entre 99 % et 101 %, les cinq composants leucocytaires compris dans les valeurs bornes et une valeur absolue du Z-score des leucocytes totaux inférieure à 2 à l'inclusion, et ayant des données sur la 1<sup>ère</sup> réinvitation et sans données manquantes sur l'asthme actuel à la réinvitation (Figure 15).

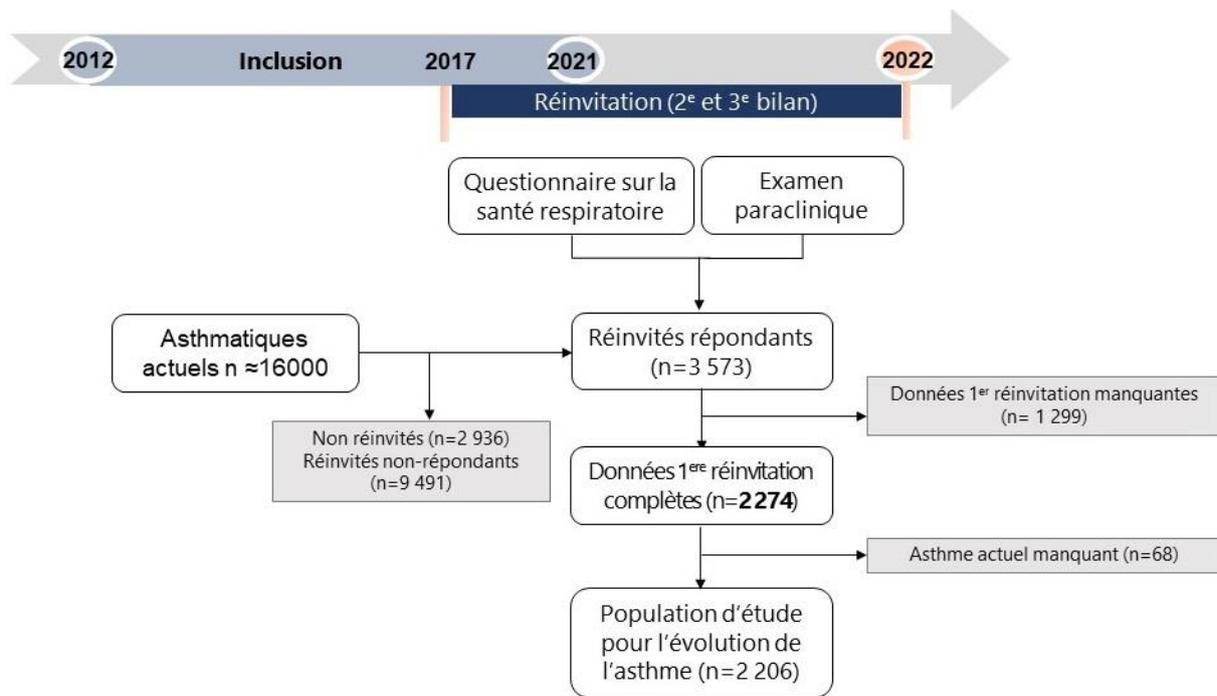


Figure 15 : Diagramme de flux pour l'étude des associations entre phénotypes inflammatoires à l'inclusion et persistance de l'asthme à la réinvitation

### 5.1.3.3. Phénotypes inflammatoires à l'inclusion et persistance de l'asthme actuel

Parmi les 16 000 asthmatiques actuels à l'inclusion, 3 573 avaient répondu au questionnaire à la réinvitation et avaient fait un examen paraclinique, dont 2 274 ont été revus pour la première fois. Parmi les 2 274, 2 206 d'entre eux avaient des données complètes sur l'asthme actuel à la réinvitation. À l'inclusion, les 2 206 participants avaient un âge moyen de 46 ans, avec 54% de femmes ; et la distribution des phénotypes inflammatoires était la suivante : 58% paucigranulocytaire, 6% neutrophilique, 33% éosinophilique et 3% mixte (Tableau 8). Parmi les 2 206 participants, 67% avaient un asthme persistant.

Tableau 8 : Caractéristiques à l'inclusion des participants selon la persistance de l'asthme actuel

Caractéristiques à l'inclusion	Tous (N=2 206)	Rémission (N=728)	Persistant (N=1 478)	P
<b>Age, moyenne (ET)</b>	45,9 (12,8)	44,9 (12,3)	46,4 (12,9)	0.0070
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	1195 (54,2)	410 (56,3)	785 (53,1)	0.1553
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				0.2001
<Bac	415 (19,0)	124 (17,2)	291 (19,9)	
Bac	322 (14,7)	106 (14,7)	216 (14,8)	
Bac +2/+3	640 (29,3)	205 (28,4)	435 (29,8)	
> Bac +3	808 (37,0)	288 (39,8)	520 (35,6)	
<b>Statut tabagique, n (%)</b>				0.7699
Non-fumeur	1005 (47,2)	338 (47,8)	667 (46,9)	
Ex-fumeur	361 (16,9)	114 (16,1)	247 (17,4)	
Fumeur actuel	764 (35,9)	255 (36,1)	509 (35,8)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>				0.020
<18,5	52 (2,4)	18 (2,5)	34 (2,3)	
[18,5-25[	1120 (51,3)	387 (53,8)	733 (50,1)	
[25-30[	671 (30,8)	228 (31,7)	443 (30,3)	
≥30	339 (15,5)	87 (12,1)	252 (17,2)	
<b>Âge de début d'asthme, ≥ 16 ans, n (%)</b>	877 (45,0)	257 (44,2)	620 (45,3)	0.6686
<b>Crise d'asthme, n (%)</b>	787 (38,5)	189 (28,6)	598 (43,2)	<.0001
<b>Score de symptômes, n (%)</b>				<.0001
0	356 (17,1)	140 (19,7)	216 (15,7)	
1	726 (34,8)	333 (47,0)	393 (28,5)	
2	457 (21,9)	128 (18,1)	329 (23,9)	
3	292 (14,0)	73 (10,3)	219 (15,9)	
4	163 (7,8)	23 (3,2)	140 (10,2)	
5	93 (4,5)	12 (1,7)	81 (5,9)	
<b>Réveil avec une gêne respiratoire, n (%)</b>	885 (40,6)	232 (32,0)	653 (44,8)	<.0001
<b>Réveil dû à un essoufflement, n (%)</b>	258 (11,9)	55 (7,6)	203 (14,0)	<.0001
<b>Réveil dû à une quinte de toux, n (%)</b>	854 (39,2)	258 (35,7)	596 (41,0)	0.018
<b>Bronchite chronique, n (%)</b>				0.0690
<b>Dyspnée stade 3, n (%)</b>	386 (18,5)	94 (13,5)	292 (20,9)	<.0001
<b>Traitement de l'asthme, n (%)</b>	968 (45,7)	163 (23,9)	805 (56,1)	<.0001
<b>Neutrophiles /mm<sup>3</sup>, médiane (IQR)</b>	3 229 (2 638- 4 040)	3 124 (2 516- 3 950)	3 304 (2 688- 4 104)	0,002
<b>Eosinophiles /mm<sup>3</sup>, médiane (IQR)</b>	188,8 (126,1- 291,2)	170,2 (114,4- 254,9)	201,5 (131,2- 310,2)	<.0001
<b>Phénotypes inflammatoires, n (%)</b>				0.0002
Paucigranulocytaire	1282 (58,1)	471 (64,7)	811 (54,9)	
Neutrophilique	128 (5,8)	36 (4,9)	92 (6,2)	
Eosinophilique	727 (33,0)	204 (28,0)	523 (35,4)	
Mixte	69 (3,1)	17 (2,3)	52 (3,5)	

ET : Écart type. IMC : Indice de masse corporelle. IQR : Écart interquartile.

Les participants ayant un asthme persistant étaient plus âgés et plus souvent obèses, et déclaraient plus souvent une crise d'asthme, une bronchite chronique, de la dyspnée stade 3 et un traitement pour l'asthme à l'inclusion que ceux ayant un asthme en rémission. Aucune différence significative à l'inclusion sur le sexe, le niveau d'éducation, le statut tabagique et l'âge de début d'asthme n'était observée.

La probabilité d'asthme persistant était plus élevée pour le phénotype éosinophilique (OR=1,47 [1,20-1,80]) en comparaison avec le phénotype paucigranulocytaire. Des associations positives non significatives avec le phénotype neutrophilique (OR=1,24 [0,82-1,88]) et mixte (OR=1,68 [0,95-2,95]) étaient également observées.

#### **5.1.3.4. Synthèse des résultats**

Plus de deux tiers des participants ayant un asthme actuel à l'inclusion déclaraient encore une crise d'asthme, des symptômes ou une prise de traitement au cours des 12 derniers mois à la réinvitation. Les facteurs associés à l'asthme persistant étaient l'âge, l'obésité, la crise d'asthme, la bronchite chronique, la dyspnée, la prise de traitement pour l'asthme et le phénotype éosinophilique à l'inclusion.

#### **5.1.3.5. Comparaison des résultats à la littérature**

Dans notre étude, 67% des participants ayant un asthme actuel à l'inclusion avaient un asthme persistant au suivi, un chiffre cohérent avec les résultats de la littérature où la prévalence de la persistance de l'asthme chez les adultes variait de 45% à 98% [185]. Nos résultats sont difficilement comparables à la littérature car il existe très peu d'études sur les facteurs associés à la persistance de l'asthme chez l'adulte [185]. Nous avons mis en évidence une association non statistiquement significative, entre le phénotype neutrophilique et la persistance de l'asthme, vraisemblablement du fait d'un manque de puissance statistique lié à l'expression des neutrophiles en classe plutôt qu'en continu. Nous avons observé que les neutrophiles sanguins exprimés en nombre

étaient plus élevés à l'inclusion chez les participants avec un asthme persistant, résultat cohérent avec celui de Westerhof et *al.*, dans une étude chez 170 patients [186]. Des études cliniques ont montré qu'un nombre de neutrophiles élevé dans le crachat était associé à des exacerbations [187] et à un asthme persistant sévère [188,189]. D'autres études ont également montré que l'asthme neutrophilique était associé à une obstruction bronchique plus sévère [190] et associé à un faible VEMS avant et post bronchodilatateur [191]. En effet, les neutrophiles sont généralement résistants aux effets anti-inflammatoires ou pro-apoptotiques des corticostéroïdes et la sécrétion accrue de Facteur de Croissance Transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) par les neutrophiles favorise le remodelage des voies respiratoires, une caractéristique de l'asthme persistant [187]. Nous avons mis en évidence une association significative entre le phénotype éosinophilique et l'asthme persistant. A notre connaissance, il n'existe aucune autre étude en population générale qui se soit intéressée à l'association entre l'asthme éosinophilique et la persistance de l'asthme chez l'adulte. Dans la littérature, le nombre d'éosinophiles est un facteur prédictif important de l'exacerbation et un élément clé dans la stratégie thérapeutique [192]. Il a été rapporté dans une étude clinique que le nombre d'éosinophiles sanguins était plus élevé chez les asthmatiques persistants par rapport aux asthmatiques en rémission [25]. Dans une étude clinique, Schleich et *al.* avaient montré qu'un nombre d'éosinophiles élevé était associé à des exacerbations et à un mauvais contrôle de l'asthme [10]. Dans l'étude EGEA, le nombre d'éosinophiles élevé était associé à une hyperréactivité bronchique et à une mauvaise fonction ventilatoire [12].

En conclusion, nos résultats ont mis en évidence pour la première fois l'importance des phénotypes inflammatoires sanguins en tant que déterminants de la persistance de l'asthme chez l'adulte en population générale.

## 5.2. Objectif 1b : Évolution des phénotypes inflammatoires

L'asthme est, une maladie caractérisée par sa variabilité, et les analyses transversales visant à décrire les phénotypes inflammatoires de l'asthme comportent une limite, car elles supposent que les phénotypes restent stables [193]. La seconde partie de l'objectif 1 consiste donc à étudier ce qui suit : (a) la stabilité des phénotypes inflammatoires, et (b) les associations entre l'évolution à quatre ans des phénotypes inflammatoires et les expressions cliniques de l'asthme à la réinvitation (Figure 16).

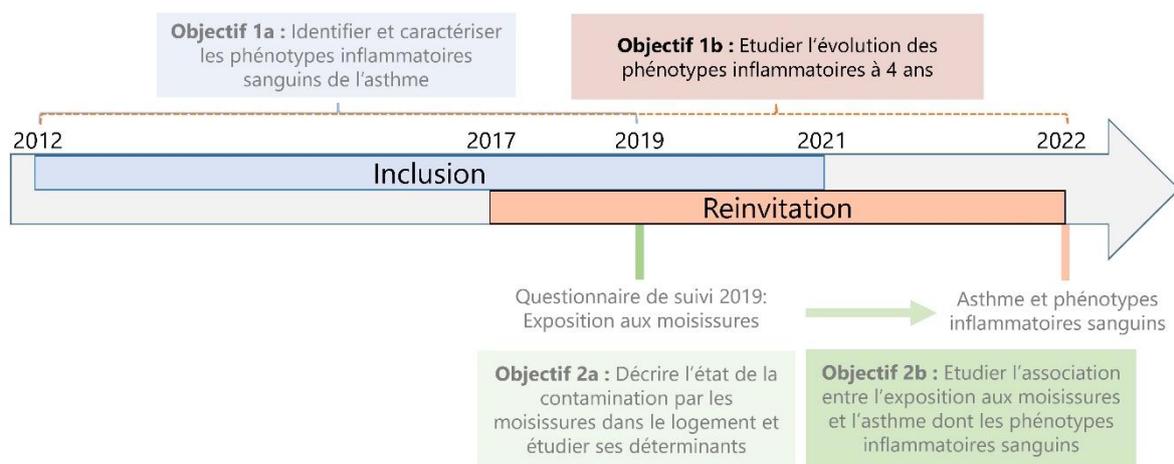


Figure 16 : Objectif 1b, évolution des phénotypes

Les résultats de cette partie font l'objet d'un article en cours d'écriture.

### 5.2.1. Analyses statistiques

La stabilité a d'abord été décrite séparément pour les éosinophiles et les neutrophiles, ensuite les quatre phénotypes ont été décrits. Les associations entre l'évolution des phénotypes inflammatoires sanguins et chaque expression clinique de l'asthme à la réinvitation ont été estimées à l'aide de modèles logistiques ou binomiaux négatifs ajustés sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'IMC, le niveau d'éducation, le FDep et le traitement de l'asthme à la réinvitation.

## 5.2.2. Population d'étude

Pour répondre à cet objectif, les données d'inclusion ainsi que les données du deuxième bilan au CES après 4 ans ont été utilisées.

La population étudiée comprenait les participants déclarant un asthme actuel et ayant une numération des globules blancs, une somme des composants leucocytaires comprise entre 99 % et 101 %, les cinq composants leucocytaires compris dans les valeurs bornes et une valeur absolue du Z-score des leucocytes totaux inférieure à 2 à l'inclusion et ayant des données sur la 1<sup>ère</sup> réinvasion avec une NFS valide et sans données manquantes sur l'asthme actuel à la réinvasion (Figure 17).

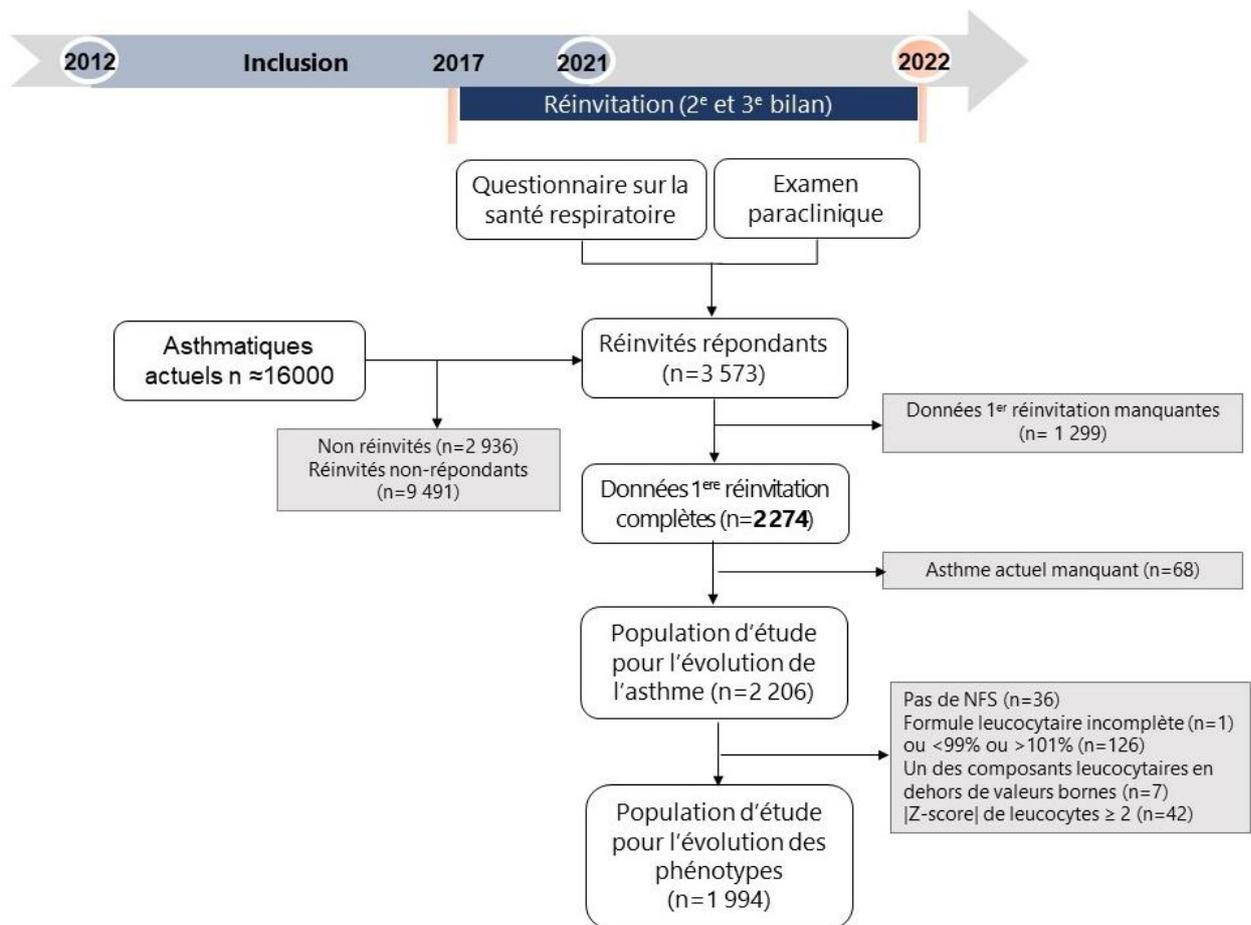


Figure 17 : Diagramme de flux de l'objectif 1b - évolution des phénotypes

### 5.2.3. Caractéristiques de la population d'étude

Parmi les 2 206 participants ayant des données complètes sur l'asthme actuel à la réinvitation, 1 994 avaient une NFS. Il s'agissait plus souvent de femmes (54,7%), l'âge moyen était de 51 ans, 49% étaient en surpoids et 35% avaient un niveau d'éducation supérieur à bac+3.

### 5.2.4. Stabilité des phénotypes inflammatoires sanguins

Parmi les 1 994 participants inclus, 22 % des participants ayant un nombre de neutrophiles élevés ( $\geq 5\ 000\ \text{cell}/\text{mm}^3$ ) à l'inclusion et 62 % de ceux ayant un nombre d'éosinophiles élevés ( $\geq 250\ \text{cell}/\text{mm}^3$ ) à l'inclusion continuaient à avoir ce même phénotype à la réinvitation (Tableau 9). Au regard des quatre phénotypes, 66,8 % (soit 1 333 participants) présentaient le même phénotype à la réinvitation. Cette proportion était de 78,8%, 21,2%, 58,7% et 10% pour les phénotypes paucigranulocytaire, neutrophilique, éosinophilique et mixte (**Annexe 14**).

Tableau 9 : Evolution des phénotypes inflammatoires

NEU à l'inclusion	NEU à la réinvitation		Total
	< 5 000 cell/mm <sup>3</sup>	$\geq 5\ 000\ \text{cell}/\text{mm}^3$	
< 5 000 cell/mm <sup>3</sup>	1 708 (93,7)	114 (6,3)	1 822 (91,4)
$\geq 5\ 000\ \text{cell}/\text{mm}^3$	134 (77,9)	38 (22,1)	172 (8,6)
<b>Total</b>	1 842 (92,4)	152 (7,6)	1 994 (100)

EOS à l'inclusion	EOS à la réinvitation		Total
	< 250 cell/mm <sup>3</sup>	$\geq 250\ \text{cell}/\text{mm}^3$	
< 250 cell/mm <sup>3</sup>	1 068 (83,7)	208 (16,3)	1 276 (64,0)
$\geq 250\ \text{cell}/\text{mm}^3$	275 (38,3)	443 (61,7)	718 (36,0)
<b>Total</b>	1 343 (67,4)	651 (32,6)	1 994 (100)

\*Résultats exprimés en effectifs (%). NEU : Neutrophiles. EOS : Eosinophiles

### 5.2.5. Evolution des phénotypes inflammatoires sanguins et caractéristiques cliniques de l'asthme

Pour l'évolution du phénotype neutrophilique, 85,7%, 6,7%, 1,9% et 5,7% des asthmatiques actuels présentaient NEU-BB, NEU-EB, NEU-EE et NEU-BE respectivement (**Annexe 15**).

Les participants ayant un NEU-BB avaient plus souvent un niveau d'éducation supérieur à bac+3 et un IMC normal, et étaient moins souvent des fumeurs quotidiens. Les participants ayant un NEU-EE étaient plus souvent des femmes et des fumeurs quotidiens, et avaient plus souvent un niveau d'éducation inférieur à bac et un IMC supérieur à 30. Pour l'évolution de phénotype éosinophilique, 53,6%, 13,8%, 22,2% et 10,4% des participants présentaient EOS-BB, EOS-EB, EOS-EE et EOS-BE respectivement (**Annexe 16**). Les participants ayant un EOS-EE étaient plus souvent des hommes et déclaraient plus souvent avoir pris un traitement pour l'asthme.

Les participants ayant un NEU-EB, ou NEU-EE ou NEU-BE déclaraient plus souvent avoir une bronchite chronique que ceux ayant un NEU-BB (OR allant 2,85 à 8,29, Tableau 10). Les participants ayant un NEU-BE déclaraient moins souvent une crise d'asthme que ceux ayant un NEU-BB (OR=0,41 [0,22-0,75]).

Tableau 10 : Associations entre évolution des neutrophiles et expressions cliniques de l'asthme (n=1 994)

<b>NEU-BB (n=1 708), réf.</b>	<b>NEU-EB (n=134)</b>	<b>NEU-EE (n=38)</b>	<b>NEU-BE (n=114)</b>
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Crise d'asthme</b>	0,92 (0,56-1,49)	0,62 (0,23-1,69)	<b>0,41 (0,22-0,75)</b>
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,05 (0,68-1,62)	0,74 (0,30-1,80)	0,76 (0,47-1,25)
Réveil dû à un essoufflement	1,62 (0,90-2,93)	0,75 (0,17-3,32)	0,79 (0,36-1,77)
Réveil dû à une quinte de toux	0,98 (0,63-1,52)	1,70 (0,78-3,70)	1,20 (0,76-1,89)
<b>Bronchite chronique</b>	<b>2,85 (1,35-6,01)</b>	<b>8,29 (3,02-22,71)</b>	<b>3,76 (1,75-8,12)</b>
<b>Dyspnée stade 3</b>	1,20 (0,73-1,99)	1,78 (0,72-4,41)	1,24 (0,71-2,16)
<b>Asthme non contrôlé</b>	1,05 (0,57-1,91)	1,38 (0,49-3,90)	1,04 (0,52-2,08)
	<b>RSM (IC 95%)</b>	<b>RSM (IC 95%)</b>	<b>RSM (IC 95%)</b>
<b>Score de symptômes d'asthme</b>	1,07 (0,93-1,23)	1,06 (0,72-1,56)	0,86 (0,68-1,08)

OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques et RSM (IC 95 %) estimé par des modèles binomiaux négatifs, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique, l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDep. NEU : neutrophile, BB : bas reste bas, EE : élevé reste élevé, BE : bas devient élevé et EB : élevé devient bas.

Par rapport aux participants ayant un EOS-BB (Tableau 11), ceux ayant un EOS-EE déclaraient plus souvent avoir une crise d'asthme (OR=1,51 [1,13-2,01]), ceux ayant un EOS-EB ou un EOS-EE déclaraient moins souvent de dyspnée (OR≈0,62) et ceux ayant un EOS-EB avaient un score de symptômes d'asthme moins élevé (RSM=0,81 [0,69-0,96]). En revanche ceux ayant un EOS-BE avaient un score de symptômes d'asthme <sup>EB</sup> plus élevé (RSM=1,17 [0,99-1,39]).

Tableau 11 : Associations entre évolution des éosinophiles et expressions cliniques de l'asthme (1 994)

<b>EOS-BB (n=1 068), réf.</b>	<b>EOS-EB (n=275)</b>	<b>EOS-EE (n=443)</b>	<b>EOS-BE (n=208)</b>
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Crise d'asthme</b>	0,85 (0,58-1,24)	<b>1,51 (1,13-2,01)</b>	1,20 (0,80-1,79)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	0,95 (0,68-1,32)	1,27 (0,97-1,66)	1,36 (0,95-1,94)
Réveil dû à un essoufflement	<b>0,51 (0,28-0,93)</b>	0,96 (0,64-1,44)	1,06 (0,62-1,82)
Réveil dû à une quinte de toux	0,80 (0,56-1,13)	0,99 (0,75-1,31)	1,14 (0,79-1,65)
<b>Bronchite chronique</b>	0,42 (0,16-1,09)	0,67 (0,36-1,26)	0,85 (0,37-1,96)
<b>Dyspnée stade 3</b>	<b>0,62 (0,39-0,98)</b>	<b>0,65 (0,45-0,96)</b>	1,19 (0,75-1,87)
<b>Asthme non contrôlé</b>	0,69 (0,41-1,16)	1,03 (0,70-1,51)	1,33 (0,80-2,23)
	<b>RSM (IC 95%)</b>	<b>RSM (IC 95%)</b>	<b>RSM (IC 95%)</b>
<b>Score de symptômes d'asthme</b>	<b>0,81 (0,69-0,96)</b>	1,06 (0,94-1,21)	<b>1,17 (0,99-1,39)</b>

OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques et RSM (IC 95 %) estimé par des modèles binomiaux négatifs, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique, l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDep. EOS : éosinophile, BB : bas reste bas, EE : élevé reste élevé, BE : bas devient élevé et EB : élevé devient bas.

En restreignant les analyses aux participants ayant déclaré être asthmatiques actuels à la réinvitation, les résultats restaient cohérents (**Annexe 17**).

### 5.2.6. Synthèse des résultats

Les trois quarts des asthmatiques actuels à l'inclusion avaient un phénotype stable, et ceux qui avaient un phénotype neutrophilique ou mixte avaient le phénotype le moins stable.

Les participants ayant un NEU-EB, ou NEU-EE ou NEU-BE déclaraient plus souvent une bronchite chronique que ceux ayant un NEU-BB. Par rapport aux participants ayant un EOS-BB, ceux ayant un EOS-EE déclaraient plus souvent une crise d'asthme et moins souvent de dyspnée.

### **5.2.7. Forces et limites de l'étude**

A notre connaissance, il s'agit de la première étude en population générale portant sur l'évolution des phénotypes inflammatoires sanguins et ses liens avec des expressions cliniques de l'asthme chez les adultes. Nos résultats doivent cependant être interprétés avec précaution. En raison des différences dans les caractéristiques socio-démographiques entre les asthmatiques actuels à l'inclusion et ceux revus à la réinvitation, un biais de sélection ne peut être exclu. La petite taille de l'échantillon de certains phénotypes peut également avoir entraîné un manque de puissance statistique au sein de ces groupes, ce qui peut expliquer en partie l'absence d'association.

### **5.2.8. Comparaison des résultats à la littérature**

Nos résultats sur la stabilité de phénotypes différaient de ceux rapportés dans l'étude EGEA. En effet, 62% et 22% des participants présentant un taux élevé d'éosinophiles ou de neutrophiles à l'inclusion avaient un profil identique lors de la réinvitation dans notre étude, alors que ces proportions étaient de 52% et 46% respectivement dans l'étude EGEA [12]. Nous avons peu d'arguments pour expliquer les différences entre les deux études et le faible taux de stabilité du phénotype neutrophilique dans notre étude. Bien que les données actuelles suggèrent que l'asthme de l'adulte soit associé à une plus grande stabilité phénotypique que celui de l'enfant, des auteurs ont souligné que les phénotypes inflammatoires ne sont pas immuables dans le temps [193,194]. Nous avons trouvé que le phénotype le plus stable était le phénotype paucigranulocytique suivi des phénotypes éosinophilique, neutrophilique et mixte. Ce résultat est cohérent avec celui rapporté par Deng et *al.* qui avaient trouvé que 70% des asthmatiques avec le phénotype paucigranulocytique conservaient ce phénotype dans le temps [195]. De même une étude clinique avait montré que le phénotype éosinophilique était le phénotype le plus stable quelle que soit la sévérité de l'asthme, alors que le phénotype non éosinophilique ne demeurait stable que chez les patients ayant un asthme sévère réfractaire au traitement [196]. Les participants avec un NEU-

EE ou NEU-BE déclaraient plus souvent une bronchite chronique qui est l'une des caractéristiques de phénotype neutrophilique mise en évidence dans l'objectif 1a. En effet, le phénotype neutrophilique était caractérisé par des expressions cliniques similaires à celles de la BPCO. L'association positive entre l'EOS-EE et la crise d'asthme, est cohérente avec les résultats de l'objectif 1 montrant que les asthmatiques avec un phénotype éosinophilique rapportaient plus souvent une crise d'asthme.

### 5.3. Objectif 2a : Etat de la contamination par les moisissures dans les logements français

Les résultats de cette partie ont donné lieu à une communication orale lors du congrès « IndoorAir » en juin 2022, et un article a été publié dans le journal *Building and Environment* en juillet 2023.

Une meilleure compréhension des déterminants de la contamination par les moisissures peut constituer un levier important pour les politiques publiques visant à réduire l'exposition à ce risque et à améliorer la qualité de vie et la santé des individus. La contamination des logements par les moisissures a été décrite, en utilisant l'odeur de moisi, la présence de moisissures visibles et la surface moisie, et leurs associations avec les caractéristiques du logement et les comportements des occupants ont été étudiées (Figure 18).

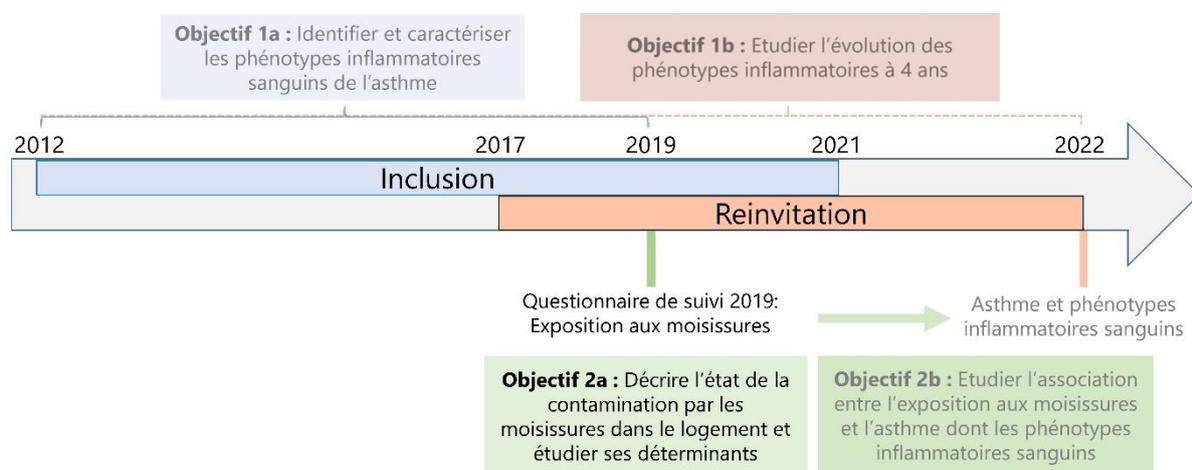


Figure 18 : Objectif 2a, état de la contamination par les moisissures dans les logements français

#### 5.3.1. Analyses statistiques

Les analyses transversales ont été réalisées en utilisant des régressions logistiques binaires pour étudier les associations entre les caractéristiques du logement ou les comportements des occupants et l'odeur de moisi et les moisissures visibles, et en

utilisant des régressions logistiques polytomiques non ordinales (« pas de moisissure » étant le groupe de référence) pour étudier les associations avec la surface moisie. Les estimations ont été calculées pour chaque caractéristique du logement séparément et ajustées pour le type de logement, l'urbanicité et le FDep (modèle principal). Toutes les analyses ont été stratifiées par type de logement. Pour évaluer si l'écart important entre la distribution de logement dans les zones rurales et urbaines pouvait influencer les conclusions, des analyses stratifiées en fonction des zones rurales et urbaines ont été effectuées. Pour évaluer si les disparités de logement selon le FDep pouvaient influencer les conclusions, des analyses stratifiées ont été réalisées en fonction du FDep le plus bas (Q1, le moins défavorisé) et le plus élevé (Q5, le plus défavorisé). Pour toutes les analyses stratifiées, des tests d'hétérogénéité ont été effectués en incluant le terme d'interaction dans le modèle logistique. Pour tenir compte des tests multiples, le seuil corrigé de Bonferroni a été calculé (33 comparaisons, seuil de significativité statistique  $\alpha = 0.05/33 = 0.0015$ ). En raison des caractéristiques physiques propres liées au type de logement, les associations entre la présence d'un vide sanitaire et la contamination par les moisissures ont été étudiées chez les participants vivant dans une maison. De même, les associations entre la présence d'une cave ou d'un sous-sol et la contamination par les moisissures ont été étudiées chez les participants vivant dans un appartement au rez-de-chaussée.

Des analyses supplémentaires ont été réalisées. Des modèles logistiques incluant toutes les caractéristiques du logement (mutuellement ajustées) ont été réalisés en incluant tous les déterminants à l'exception des signes d'humidité (sensation d'humidité, condensation, taches d'humidité) car ils ont été considérés comme des facteurs intermédiaires entre les déterminants et la contamination par les moisissures. Afin de tenir compte de la confusion résiduelle potentielle, des ajustements supplémentaires ont été effectués sur la zone climatique, le mode de réponse au questionnaire (en ligne/papier) et la région administrative dans des modèles distincts.

L'analyse avec le modèle principal a également été répétée après avoir restreint la population étudiée chez : 1) les participants ayant répondu pendant la saison froide ou 2) ceux vivant en dehors de la ville de Paris en raison de la spécificité du parc de logement à Paris. Étant donné l'absence de consensus sur la meilleure définition de la surface moisie, les associations entre les caractéristiques du logement ou les comportements des occupants et la surface moisie ont été étudiées en utilisant la somme des surfaces moisies dans les quatre pièces comme définition alternative.

La taille de l'effet a été comparée pour les odds-ratios entre les caractéristiques du logement et les comportements des occupants en se basant sur l'article de Chen *et al.* [197] : Un OR inférieur à 1,5 correspond à un effet faible, un OR de 1,5 à 2,5 à un effet moyen, un OR de 2,5 à 4,1 à un effet fort et un OR  $\geq 4,1$  à un effet très fort

### **5.3.2. Population d'étude**

La population d'étude comprenait les participants ayant répondu à l'auto-questionnaire de suivi annuel de 2019 et vivant dans une maison ou un appartement en France métropolitaine. Les participants déclarant vivre dans un logement de moins de 9 m<sup>2</sup>, soit la surface habitable minimale autorisée en France, ont été exclus des analyses (Figure 19). En l'absence d'informations sur les meilleurs seuils pour identifier les valeurs aberrantes potentielles concernant la surface du logement ou le nombre d'occupants, un seuil *a priori* correspondant au 99,9<sup>e</sup> percentile des distributions a été choisi. Les participants vivant dans un logement de plus de 950 m<sup>2</sup> ou ceux vivant dans un logement avec plus de 13 occupants ont également été exclus. Les participants dont les données sur l'odeur de moisi ou sur les moisissures visibles étaient manquantes ont également été exclus des analyses.

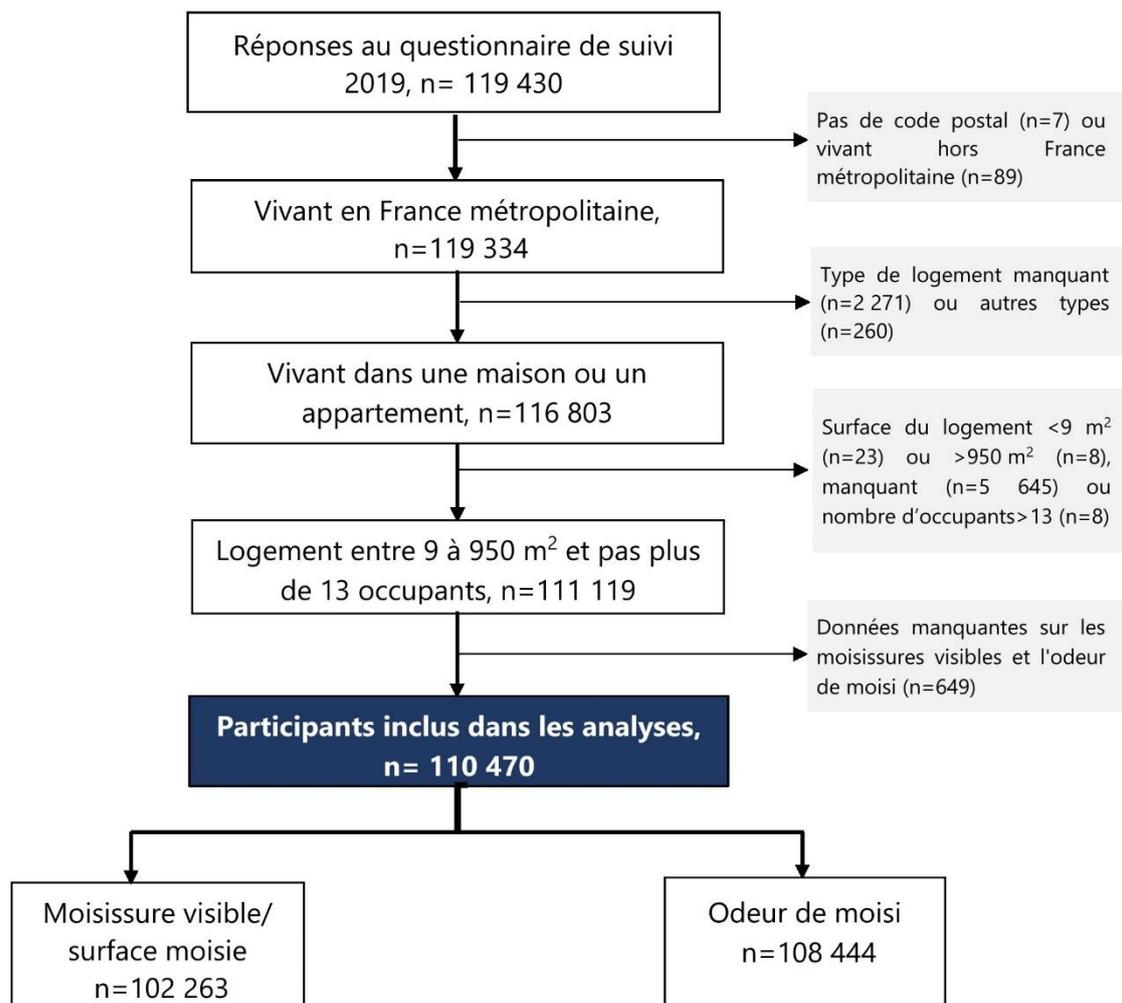


Figure 19 : Diagramme de flux pour décrire l'état de la contamination par les moisissures dans les logements français et étudier ses déterminants

### 5.3.3. Caractéristiques de la population d'étude

Le questionnaire de suivi annuel de 2019 a été envoyé à 179 135 participants qui avaient été inclus jusqu'en 2018 et a été rempli par 119 430 d'entre eux. Les répondants étaient plus souvent des femmes, plus âgés, et avaient un niveau d'éducation plus élevé que ceux qui n'avaient pas répondu. Par rapport aux 8 960 répondants au questionnaire 2019 non inclus dans les analyses, la population d'étude (n=110 470) comprenait moins de femmes, avec une moyenne d'âge plus basse, un niveau d'éducation plus élevé, plus souvent propriétaires, moins souvent en situation de précarité et vivant plus souvent en appartement (**Annexe 18**).

Les participants inclus dans les analyses avaient en moyenne 51,6 ans, 53,8 % étaient des femmes, 81,2 % vivaient dans une zone urbaine et 66,2 % dans une maison (Tableau 12). Les maisons représentaient 95,7 % des logements dans les zones rurales, et 59,4 % dans les zones urbaines. Environ la moitié des participants (51,7 %) avait rempli le questionnaire en ligne et 20,2 % avaient répondu pendant la saison « froide ». Les participants vivant dans des logements situés dans les zones les plus défavorisées avaient un niveau d'éducation plus faible, étaient plus souvent précaires et vivaient plus souvent en zone rurale que ceux vivant dans les zones les moins défavorisées (**Annexe 19**). Un vide sanitaire était déclaré dans 32,4 % des maisons, et 10,6 % des appartements se trouvaient au rez-de-chaussée, 66,9 % d'entre eux ayant une cave ou un sous-sol. Environ sept participants sur huit vivaient dans un logement équipé d'un système de ventilation, dont 1,6 % était obstrué. Parmi ceux qui déclaraient avoir remplacé leurs fenêtres au cours des 12 derniers mois (7,3%), 88,8% d'entre eux déclaraient avoir un système de ventilation. Après stratification selon le type de logement (Tableau 12), les participants vivant dans un appartement étaient plus jeunes, plus souvent des femmes, locataires, avec un niveau d'éducation plus élevé, vivant dans des zones urbaines >99 999 habitants ou Paris et banlieue, et déclaraient plus souvent des signes d'humidité, des difficultés de chauffage et des dégâts des eaux par rapport à ceux vivant dans une maison (toutes les valeurs  $p < 0,0001$ ). Une grande partie des logements était située dans les régions Nouvelle-Aquitaine (18%), Île-de-France (16%) et Bretagne (10%). Le ratio appartement/maison était inférieur à un dans toutes les régions, à l'exception des régions « Auvergne-Rhône-Alpes » et « Île-de-France ». La région « Bourgogne-Franche-Comté » avait le plus petit ratio appartement/maison (0,13) et la région « Île-de-France » le plus élevé (19,8).

Tableau 12 : Caractéristiques des participants, du logement et des comportements des occupants chez tous les participants et par type de logement

	<b>Tous</b> <b>n= 110 470</b>	<b>Maison</b> <b>n=73 180</b>	<b>Appartement</b> <b>n=37 290</b>	<b>P</b>
<b>Caractéristiques des participants</b>				
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	59 426 (53,8)	39 018 (53,3)	20 408 (54,7)	<,0001
<b>Age, moyenne (ET)</b>	51,6 (13,5)	53,3 (12,6)	48,4 (14,5)	<,0001
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				<,0001
<Bac	22 202 (20,4)	17 320 (24,0)	4 882 (13,3)	
Bac	16 929 (15,5)	12 057 (16,7)	4 872 (13,2)	
Bac+2/+3	29 669 (27,2)	21 301 (29,5)	8 368 (22,8)	
≥ Bac +4	40 146 (36,9)	21 491 (29,8)	18 655 (50,7)	
Manquant	1 524	1 011	513	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	10892 (10,0)	6266 (8,7)	4626 (12,5)	<,0001
Manquant	1086	777	309	
<b>Mode d'occupation, propriétaires, n (%)</b>	82 946 (75,6)	63 977 (87,9)	18 969 (51,3)	<,0001
Manquant	707	420	287	
<b>Score EPICES, précaire, n (%)</b>	20 028 (18,7)	11 031 (15,5)	8 997 (24,9)	<,0001
Manquant	3 336	2 232	1 104	
<b>Caractéristiques du logement</b>				
<b>Type de logement, vide sanitaire et cave, n (%)</b>				-
Maisons avec vide sanitaire	19 618 (20,4)	19 618 (32,4)	-	
Maisons sans vide sanitaire	40 850 (42,6)	40,850 (67,6)	-	
Appartements au rez-de-chaussée avec cave	2 526 (2,6)	-	2 526 (7,1)	
Appartements au rez-de-chaussée sans cave	1 249 (1,3)	-	1 249 (3,5)	
Appartements à l'étage	31 742 (33,1)	-	31 742 (89,4)	
Manquant	14 485	12 712	1 773	
<b>Zone climatique, n (%)</b>				<,0001
Océanique	31 387 (28,4)	26 170 (35,8)	5 217 (14,0)	
Semi-océanique	43 578 (39,5)	23 304 (31,8)	20 274 (54,3)	
Continental	19 990 (18,1)	12 836 (17,5)	7 154 (19,2)	
Montagnard	7 205 (6,5)	5 160 (7,1)	2 045 (5,5)	
Méditerranéen	8 310 (7,5)	5 710 (7,8)	2 600 (7,0)	
<b>Urbanicité, n (%)</b>				<,0001
Rurale	20 720 (18,8)	19 835 (27,1)	885 (2,4)	
2 000 à 9 999 habitants	12 643 (11,5)	11 575 (15,8)	1 068 (2,8)	
10 000 à 99 999 habitants	12 522 (11,3)	10 483 (14,3)	2 039 (5,5)	
>99 999 habitants	47 200 (42,7)	30 501 (41,7)	16 699 (44,8)	
Paris et banlieue	17 385 (15,7)	786 (1,1)	16 599 (44,5)	
<b>FDep, n (%)</b>				<,0001
Q1 (les moins défavorisés)	22 535 (20,4)	7 546 (10,3)	14 989 (40,2)	
Q2	22 390 (20,3)	14 124 (19,3)	8 266 (22,2)	
Q3	21 887 (19,8)	16 050 (21,9)	5 837 (15,7)	
Q4	22 103 (20,0)	17 647 (24,1)	4 456 (11,9)	
Q5 (les plus défavorisés)	21 555 (19,5)	17 813 (24,4)	3 742 (10,0)	
<b>Signes d'humidité, n (%)</b>				

Sensation d'humidité	7 732 (7,2)	4 693 (6,6)	3 039 (8,3)	<,0001
Manquant	2 447	1 608	839	
Condensation	7 599 (7,0)	3 919 (5,5)	3 680 (10,1)	<,0001
Manquant	2 227	1 491	736	
Taches d'humidité	11 117 (10,3)	6 616 (9,2)	4 501 (12,3)	<,0001
Manquant	2 342	1 595	747	
<b>Difficultés de chauffage, n (%)</b>	15,721 (14.4)	9 455 (13,1)	6 266 (17,0)	<,0001
Manquant	1 417	970	447	
<b>Dégâts des eaux, n (%)</b>	25,231 (24.0)	12 219 (17,2)	13 012 (37,9)	<,0001
Manquant	5251	2259	2992	
<b>Présence d'un système de ventilation, n (%)</b>	94,584 (87.3)	63 383 (87,7)	31 201 (86,3)	<,0001
Manquant	2 097	944	1 153	
Obstrué	1 317/83 698 (1,6)	600/56 441 (1,1)	717/27 257 (2,6)	<.0001
<b>Surface du logement, m<sup>2</sup>, médiane (IQR)</b>	100 (80-140)	120 (100-150)	70 (50-90)	<,0001
<b>Nombre d'occupants, médiane (IQR)</b>	2.00 (2.00-4.00)	3,00 (2,00-4,00)	2,00 (1,00-3,00)	<,0001
<b>Ratio occupant-surface, médiane (IQR)*</b>	2.44 (1.67-3.33)	2,14 (1,54-3,08)	3,03 (2,11-4,29)	<,0001
<b>Comportements des occupants</b>				
<b>Ouverture des fenêtres en été, n (%)</b>				<,0001
Jamais	2 228 (2,1)	1 570 (2,2)	658 (1,8)	
<10 min	5 414 (5,0)	3 325 (4,6)	2 089 (5,7)	
≥10 min	100 534 (92,9)	66 719 (93,2)	33 815 (92,5)	
Manquant	2 294	1 566	728	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver, n (%)</b>				<,0001
Jamais	5 206 (4,9)	3 548 (5,0)	1 658 (4,6)	
<10 min	53 060 (49,3)	36 816 (51,7)	16 244 (44,7)	
≥10 min	49 296 (45,8)	30 855 (43,3)	18 441 (50,7)	
Manquant	2 908	1 961	947	
<b>Fréquence de ménage, ≥ hebdomadaire, n (%)</b>	63,929 (60.1)	44 373 (63,1)	19 556 (54,2)	<,0001
Manquant	4 077	2 879	1 198	
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur, n (%)</b>	28,776 (26.8)	21 467 (30,2)	7 309 (20,1)	<,0001
Manquant	2 957	2 087	870	

ET : Écart type. IQR : Écart interquartile.

### 5.3.4. Etat de la contamination par les moisissures dans les logements

L'odeur de moisi et les moisissures visibles étaient rapportées dans 2,4% et 22,4% des logements respectivement, et étaient plus fréquentes dans les appartements que dans les maisons (Tableau 13). Plus de trois participants sur quatre, qui décrivaient la présence de moisissures visibles, déclaraient les avoir depuis plus de six mois. La fréquence la plus élevée de moisissures visibles était déclarée dans la salle de bain (17,2%), soit 2,5 fois plus que dans la chambre à coucher, la cuisine et le salon présentant les fréquences les plus faibles (~3,5%).

Tableau 13 : Description de la contamination par les moisissures dans les logements, par type de logement

	<b>Tous n= 110 470</b>	<b>Maisons n=73 180</b>	<b>Appartements n=37 290</b>	<b>P</b>
<b>Odeur de moisi, n (%)</b>	2 566 (2,4)	1 466 (2,0)	1 095 (3,0)	<,0001
<b>Moisissures visibles dans le logement, n (%)</b>	22 915 (22,4)	14 125 (20,9)	8 790 (25,4)	<,0001
<b>Max de surface moisie dans le logement, n (%)</b>				<,0001
Pas de moisissure	79 348 (77,6)	53 498 (79,1)	25 850 (74,6)	
Petites taches	13 487 (13,2)	8 472 (12,5)	5 015 (14,5)	
<0,2 m <sup>2</sup>	6 686 (6,6)	4 115 (6,1)	2 571 (7,4)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1 675 (1,6)	956 (1,4)	719 (2,1)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	719 (0,7)	387 (0,6)	332 (1,0)	
> 3 m <sup>2</sup>	348 (0,3)	195 (0,3)	153 (0,4)	
<b>Somme de surface moisie dans le logement, n (%)</b>				<,0001
Pas de moisissure	79 348 (77,6)	53 498 (79,1)	25 850 (74,6)	
Petites taches	10 970 (10,7)	7 035 (10,4)	3 935 (11,4)	
<0,2 m <sup>2</sup>	7 980 (7,8)	4 836 (7,2)	3 144 (9,1)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	2 677 (2,6)	1 567 (2,3)	1 110 (3,2)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	842 (0,8)	450 (0,7)	392 (1,1)	
> 3 m <sup>2</sup>	446 (0,5)	237 (0,3)	209 (0,6)	
<b>Moisissures visibles dans la salle de bain, n (%)</b>	17 866 (17,2)	10 980 (16,0)	6 886 (19,6)	<,0001
<b>Max de surface moisie dans la salle de bain, n (%)</b>				<,0001
Pas de moisissure	86 061 (82,8)	57 752 (84,0)	28 309 (80,4)	
Petites taches	13 186 (12,7)	8 331 (12,1)	4 855 (13,8)	
<0,2 m <sup>2</sup>	3 418 (3,3)	1 987 (2,9)	1 431 (4,1)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	773 (0,8)	415 (0,6)	358 (1,0)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	350 (0,3)	171 (0,3)	179 (0,5)	
>3 m <sup>2</sup>	139 (0,1)	76 (0,1)	63 (0,2)	

<b>Moisissures visibles dans la cuisine, n (%)</b>	3 800 (3,7)	2 055 (3,0)	1 745 (5,0)	<,0001
<b>Max de surface moisie dans la cuisine, n (%)</b>				<,0001
Pas de moisissure	98 948 (96,3)	65 962 (97,0)	32 986 (95,0)	
Petites taches	2 143 (2,1)	1 075 (1,6)	1 068 (3,1)	
<0,2 m <sup>2</sup>	1 161 (1,1)	711 (1,0)	450 (1,3)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	322 (0,3)	175 (0,3)	147 (0,4)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	122 (0,1)	67 (0,1)	55 (0,1)	
>3 m <sup>2</sup>	52 (0,1)	27 (0,0)	25 (0,1)	
<b>Moisissures visibles dans le séjour, n (%)</b>	3 632 (3,5)	2 191 (3,2)	1 441 (4,2)	<,0001
<b>Max de surface moisie dans le séjour, n (%)</b>				<,0001
Pas de moisissure	98 718 (96,5)	65 591 (96,8)	33 127 (95,8)	
Petites taches	1 303 (1,3)	682 (1,0)	621 (1,8)	
<0,2 m <sup>2</sup>	1 633 (1,6)	1 068 (1,6)	565 (1,6)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	425 (0,4)	272 (0,4)	153 (0,4)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	182 (0,2)	109 (0,2)	73 (0,2)	
>3 m <sup>2</sup>	89 (0,0)	60 (0,0)	29 (0,0)	
<b>Moisissures visibles dans la chambre à coucher, n (%)</b>	6 420 (6,3)	3 865 (5,7)	2 555 (7,4)	<,0001
<b>Max de surface moisie dans chambre à coucher, n (%)</b>				<,0001
Pas de moisissure	96 054 (93,7)	64 018 (94,3)	32 036 (92,6)	
Petites taches	2 772 (2,7)	1 740 (2,6)	1 032 (3,0)	
<0,2 m <sup>2</sup>	2 714 (2,7)	1 644 (2,4)	1 070 (3,1)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	619 (0,6)	319 (0,5)	300 (0,9)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	203 (0,2)	107 (0,2)	96 (0,3)	
>3 m <sup>2</sup>	112 (0,1)	55 (0,0)	57 (0,1)	

La moitié des participants ayant des moisissures visibles les déclaraient uniquement dans la salle de bain, 10 % uniquement dans la chambre à coucher, 5 % ou moins uniquement dans le salon ou la cuisine, et 2 % dans les quatre pièces (Figure 20).

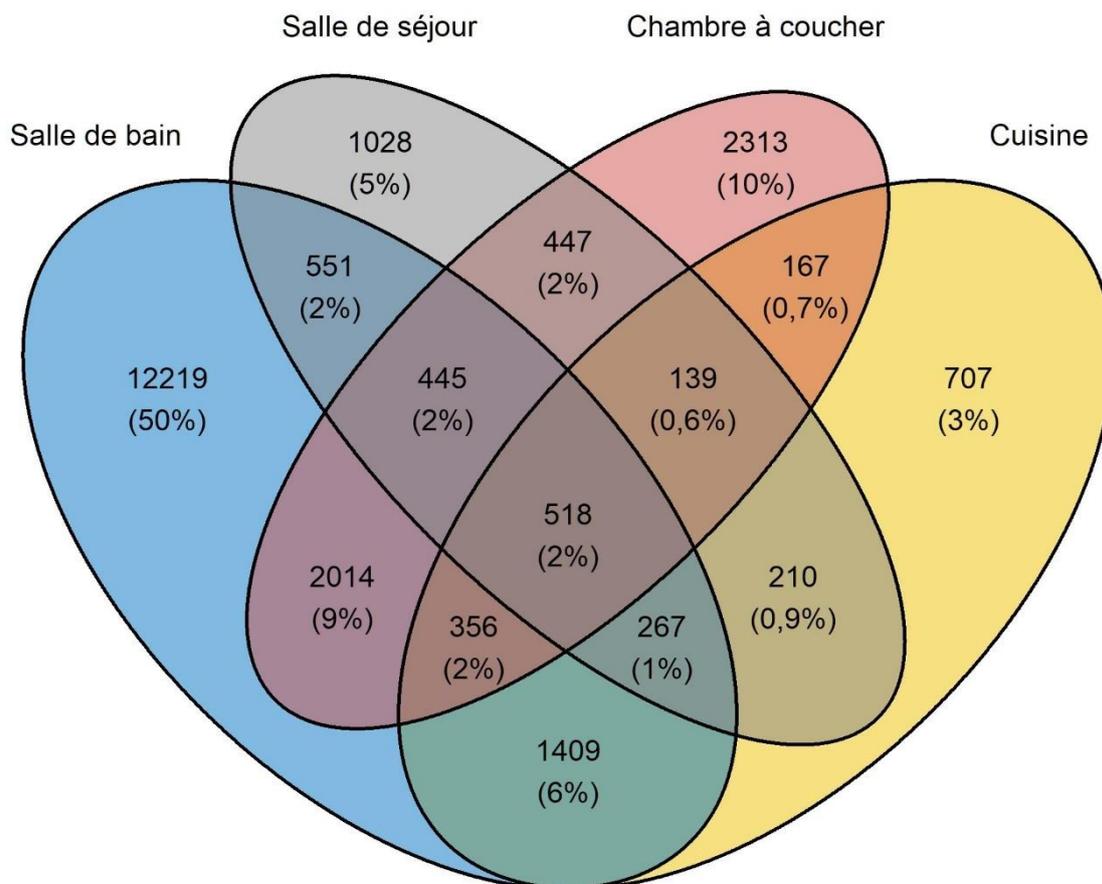


Figure 20 : Diagramme de Venn avec le nombre de participants ayant déclaré des moisissures visibles par pièce (n=22 915)

Le pourcentage de logements présentant des moisissures visibles différait selon l'urbanicité (**Annexe 20**) et les régions, la fréquence la plus élevée étant observée en Île-de-France (28,3 %) et la plus faible en Auvergne-Rhône-Alpes (18,6 %). Des répartitions géographiques similaires étaient observées lorsque les moisissures dans les maisons et les appartements étaient considérées séparément (Figure 21).

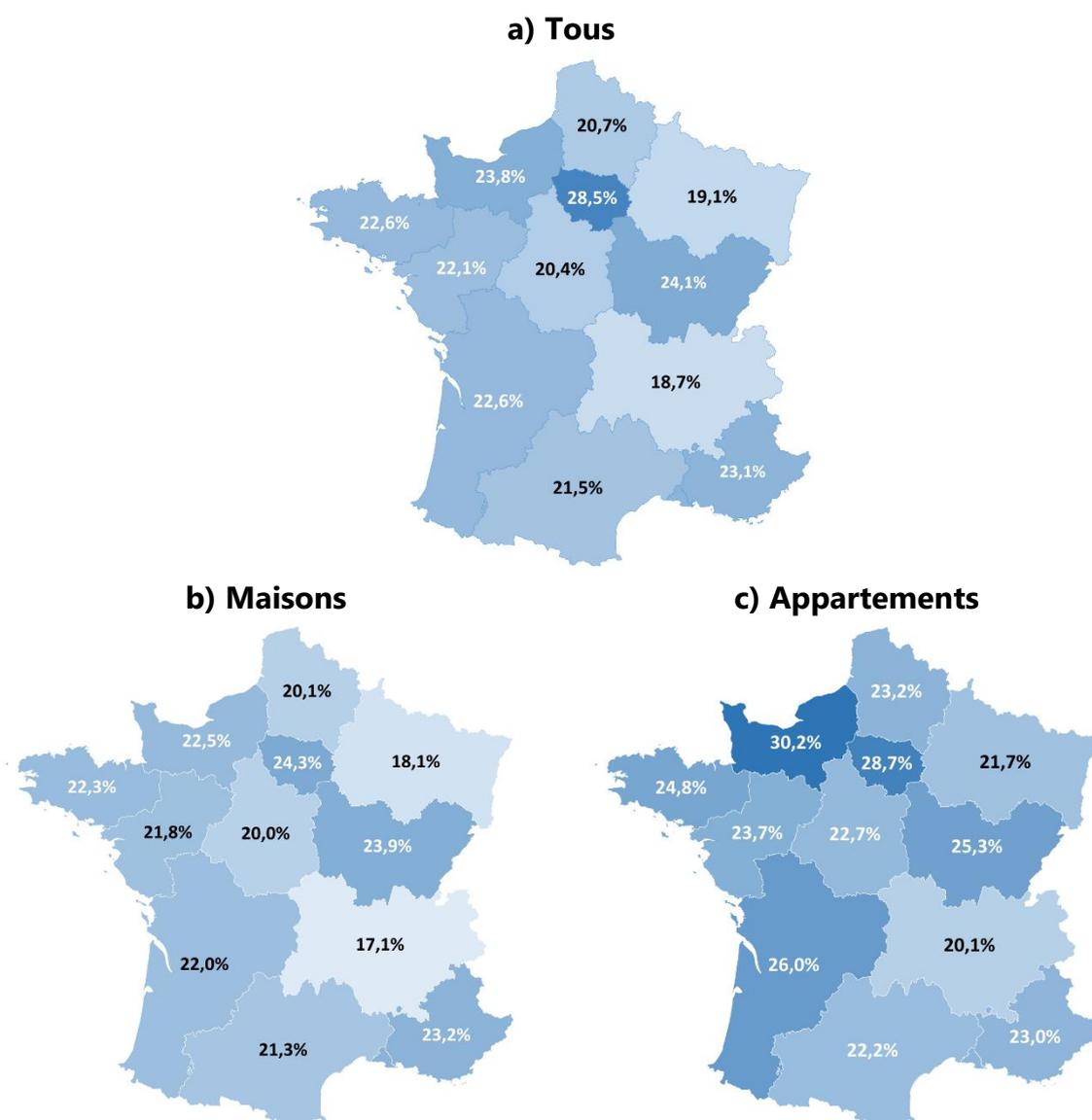


Figure 21 : Pourcentage de logements ayant des moisissures visibles\* par région

\* : Chambre à coucher, salle de séjour, cuisine ou salle de bain

La surface maximale moisie était : petites taches,  $<0,2 \text{ m}^2$ ,  $[0,2 \text{ m}^2-1 \text{ m}^2]$ ,  $[1 \text{ m}^2-3 \text{ m}^2]$  ou  $>3 \text{ m}^2$  pour 13,2 %, 6,5 %, 1,6 %, 0,7 % et 0,3 % des logements, respectivement. Considérant la somme des surfaces moisies, 10,7 % des logements avaient des petites taches et 0,5 % avaient une somme des surfaces moisies supérieure à  $3 \text{ m}^2$  (Tableau 13). La concordance entre la surface maximale et la somme des surfaces moisies était presque parfaite : 82% étaient classés dans la même catégorie, quelle que soit la définition utilisée (Kappa=0,80 [0,79-0,81]). Quelle que soit la pièce considérée, les

participants vivant dans un appartement déclaraient plus souvent une surface maximale moisie plus grande que ceux vivant dans une maison (tous les  $p < 0,001$ ). Les taches de moisissure étaient le plus souvent rapportées dans la salle de bain (12,7 %) et la chambre à coucher (2,7 %). Quelle que soit la surface moisie, les fréquences les plus élevées de logements avec des moisissures visibles étaient observées en Île-de-France : 16,5 % avec des taches, 8,0 %, 2,3 %, 1,1 % et 0,5 % avec une surface maximale moisie  $< 0,2 \text{ m}^2$ ,  $[0,2 \text{ m}^2 - 1 \text{ m}^2[$ ,  $[1 \text{ m}^2 - 3 \text{ m}^2]$  et  $> 3 \text{ m}^2$ , respectivement (**Annexe 21**).

### 5.3.5. Déterminants de la contamination par les moisissures

#### 5.3.5.1. Odeur de moisi et moisissures visibles

L'odeur de moisi et les moisissures visibles étaient plus souvent rapportées par les locataires que par les propriétaires (46,8% *versus* 23,8% pour l'odeur de moisi et 33,4% *versus* 22,0% pour les moisissures visibles,  $p < 0,0001$ ). Les signes d'humidité, les difficultés de chauffage et les dégâts des eaux étaient positivement et significativement associés à l'odeur de moisi et aux moisissures visibles déclarées (Tableau 14). La présence d'un système de ventilation était significativement associée à un risque plus faible d'odeur de moisi et de moisissures visibles (Tableau 14). Par rapport à l'absence de système de ventilation, la présence d'un système de ventilation non obstrué était significativement associée à un risque plus faible d'odeur de moisi et de moisissures visibles (OR=0,32 [0,29-0,36] et 0,51 [0,49-0,53], respectivement), tandis que la présence d'un système de ventilation obstrué était associée à un risque plus élevé d'odeur de moisi et de moisissures visibles (OR=1,54 [1,25-1,91] et 1,50 [1,33-1,69], respectivement). Le remplacement des fenêtres au cours des 12 derniers mois était également associé à un risque plus faible de moisissures visibles (OR=0,84 [0,79-0,89]), et plus encore chez les participants ayant déclaré la présence d'un système de ventilation (OR=0,75 [0,70-0,80]). Le ratio occupant-surface était plus élevé dans les logements avec moisissures que dans les logements sans moisissures (Tableau 14).

Concernant les comportements des occupants (Tableau 14), l'aération du logement par l'ouverture des fenêtres plus de 10 minutes en hiver était associée à un risque significativement plus faible d'odeur de moisi et de moisissures visibles ; l'association était moins marquée pour une aération de moins de 10 minutes, et non significative pour l'ouverture des fenêtres en été. La fréquence de ménage au moins une fois par semaine était associée à une plus faible probabilité de moisissures visibles, tandis que le fait d'avoir plus de cinq plantes d'intérieur était associé à une plus forte probabilité de moisissures visibles et à une plus faible probabilité d'odeur de moisi. De faibles tailles d'effet étaient observées pour l'ouverture des fenêtres en hiver  $\geq 10$  min, la

fréquence de ménage et la présence de plus de cinq plantes d'intérieur, des tailles d'effet moyennes pour les dégâts des eaux et la présence d'un système de ventilation, des tailles d'effet importantes pour les difficultés de chauffage, et des tailles d'effet très importantes pour les signes d'humidité. Toutes les tailles d'effet étaient plus élevées pour les caractéristiques du logement que pour les comportements des occupants.

En considérant séparément les maisons et les appartements, les mêmes caractéristiques du logement et les mêmes comportements des occupants étaient associés à l'odeur de moisi ou aux moisissures visibles quel que soit le type de logement (**Annexe 22**), et la condensation, les difficultés de chauffage, les dégâts des eaux, le ratio occupant-surface et l'aération en ouvrant les fenêtres en hiver montraient des associations plus marquées dans les maisons que dans les appartements (tous les  $p$  d'interaction inférieures à 0,0015, seuil de signification calculé en utilisant la correction de Bonferroni pour les tests multiples). En restreignant les analyses aux participants vivant dans une maison, la présence d'un vide sanitaire était inversement et significativement associée aux moisissures visibles (OR=0,84 [0,80-0,88]). La présence d'une cave ou d'un sous-sol était inversement associée aux moisissures visibles chez les participants vivant dans un appartement au rez-de-chaussée (OR=0,80 [0,69-0,94]). Les caractéristiques des logements associées à l'odeur de moisi ou aux moisissures visibles étaient similaires dans les zones rurales et urbaines (**Annexe 23**). Bien que certaines associations soient un peu plus marquées dans les zones rurales que dans les zones urbaines (conformément aux associations plus marquées initialement rapportées pour les maisons que pour les appartements), les  $p$  d'interaction étaient supérieurs à 0,0015, suggérant que nos résultats ont été peu affectés par la plus grande proportion de participants vivant dans des zones urbaines. Les associations entre les difficultés de chauffage et l'odeur de moisi étaient plus marquées pour les logements situés dans les zones les plus défavorisées et les associations entre les taches d'humidité et les dégâts des eaux et les moisissures visibles étaient plus marquées pour les logements situés dans les zones les plus défavorisées (tous les  $p$  d'interaction <0,0015, **Annexe 24**).

Les résultats ne changeaient pas lorsque des modèles logistiques incluant toutes les caractéristiques du logement et les comportements des occupants (mutuellement ajustés) ont été utilisés, à l'exception de l'ouverture des fenêtres en hiver  $\geq 10$  min qui ne restait pas associée à l'odeur de moisi (Tableau 14). D'autres ajustements non présentés dans ce manuscrit sur la zone climatique, le mode de réponse ou la région administrative ne modifiaient pas les résultats. Les mêmes résultats étaient observés en restreignant les analyses aux participants vivant en dehors de la ville de Paris. En restreignant l'analyse aux participants ayant répondu pendant la saison « froide », les mêmes résultats étaient observés à l'exception de la présence de plus de cinq plantes d'intérieur qui ne restait pas associée aux moisissures visibles (OR=1,04 [0,96-1,12]).

Tableau 14 : Associations entre les caractéristiques du logement et les comportements des occupants avec l'odeur de moisi et les moisissures visibles

	Odeur de moisi			Moisissures visibles		
	n=108 444 OR brut (IC 95%)	n=108 444 OR (IC 95%)*	n=91 068 OR mutuellement (IC 95%)**	n=102 263 OR brut (IC 95%)	n=102 263 OR (IC 95%)*	n=86 184 OR mutuellement (IC 95%)**
<b>Caractéristiques du logement</b>						
<b>Signes d'humidité</b>						
Sensation d'humidité	54,4 (49,5-59,8)	53,3 (48,5-58,6)	-	9,71 (9,22-10,2)	9,62 (9,13-10,1)	-
Condensation	17,7 (16,3-19,3)	17,3 (15,9-18,9)	-	9,59 (9,10-10,1)	9,31 (8,83-9,81)	-
Taches d'humidité	26,6 (24,3-29,0)	25,9 (23,7-28,4)	-	24,5 (23,2-25,8)	24,3 (23,0-25,6)	-
<b>Difficultés de chauffage</b>	7,44 (6,86-8,07)	7,21 (6,64-7,82)	5,98 (5,44-6,57)	2,97 (2,86-3,08)	2,93 (2,83-3,04)	2,58 (2,47-2,69)
<b>Dégâts des eaux</b>	2,82 (2,60-3,07)	2,78 (2,55-3,04)	2,42 (2,20-2,67)	2,11 (2,04-2,18)	2,04 (1,97-2,11)	1,94 (1,87-2,02)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,36 (0,33-0,39)	0,37 (0,33-0,40)	0,48 (0,43-0,54)	0,53 (0,51-0,55)	0,55 (0,52-0,57)	0,60 (0,58-0,63)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,50 (1,45-1,55)	1,48 (1,43-1,53)	1,45 (1,39-1,51)	1,62 (1,60-1,65)	1,63 (1,60-1,66)	1,67 (1,63-1,70)
<b>Comportements des occupants</b>						
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>						
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,96 (0,72-1,30)	0,93 (0,69-1,25)	1,00 (0,66-1,51)	1,12 (0,99-1,26)	1,08 (0,96-1,22)	1,17 (1,00-1,37)
≥10 min	0,79 (0,62-1,02)	0,77 (0,60-0,99)	0,82 (0,56-1,21)	0,93 (0,84-1,03)	0,91 (0,82-1,01)	1,14 (0,99-1,32)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>						
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,83 (0,70-0,99)	0,83 (0,70-0,99)	1,02 (0,79-1,33)	0,89 (0,83-0,95)	0,89 (0,83-0,95)	0,87 (0,79-0,95)
≥10 min	0,79 (0,66-0,94)	0,77 (0,64-0,92)	1,00 (0,77-1,31)	0,70 (0,65-0,75)	0,68 (0,63-0,73)	0,69 (0,62-0,76)
<b>Fréquence de ménage, ≥hebdomadaire</b>	1,03 (0,95-1,12)	1,06 (0,98-1,15)	1,00 (0,90-1,10)	0,90 (0,88-0,93)	0,93 (0,90-0,96)	0,92 (0,89-0,95)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	0,80 (0,73-0,88)	0,84 (0,76-0,92)	0,89 (0,8-0,99)	1,03 (0,99-1,06)	1,06 (1,02-1,10)	1,15 (1,11-1,20)

Odds ratio (OR) et ses intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique. \* : ajustés sur le type de logement, le FDep et l'urbanicité. \*\* : ajustés sur les variables du tableau (à l'exception des signes d'humidité), le type de logement, le FDep et l'urbanicité. IQR : Écart interquartile. .

### 5.3.5.1. Surface moisie dans le logement

La Figure 22 montre que plus les participants déclaraient une sensation d'humidité, de la condensation, des taches d'humidité, des difficultés de chauffage, des dégâts des eaux ou une odeur de moisi, et moins ils déclaraient la présence d'un système de ventilation plus la surface moisie était importante.

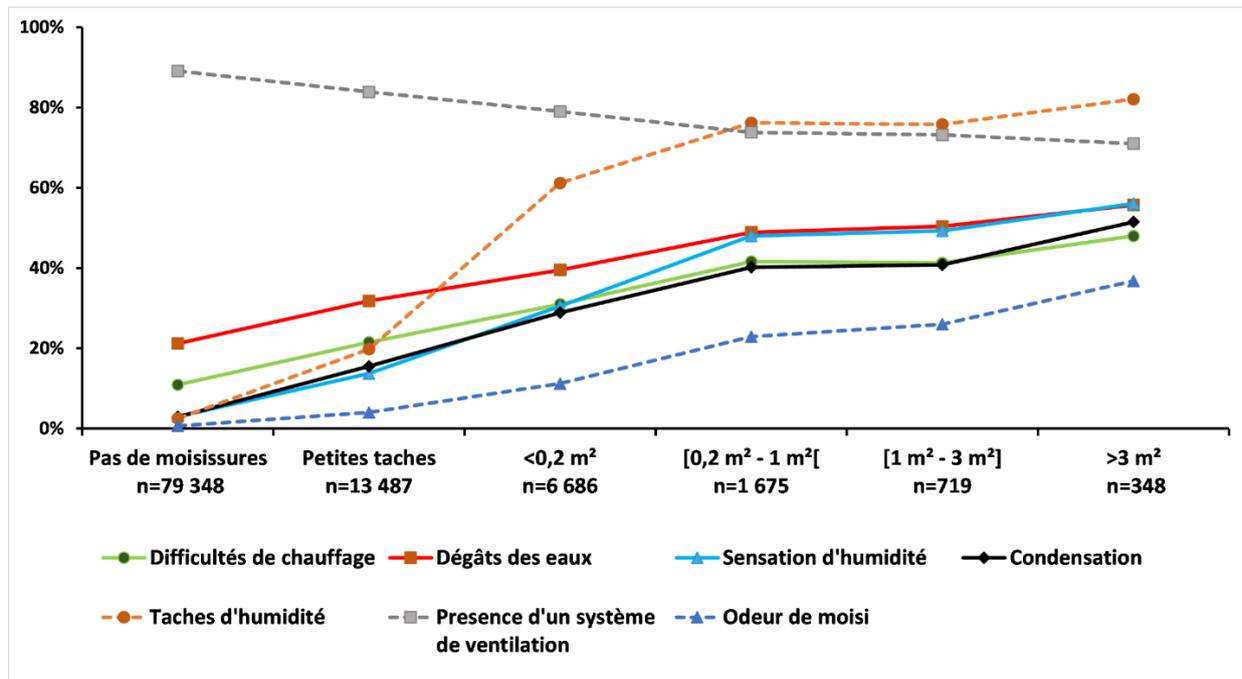


Figure 22 : Caractéristiques des logements selon la surface maximale moisie

En analyse multivariée, les difficultés de chauffage, les dégâts des eaux et le ratio occupant-surface étaient positivement et significativement associés à la surface maximale moisie (OR allant de 1,58 à 7,30), alors que la présence d'un système de ventilation restait inversement et significativement associée (OR allant de 0,31 à 0,66, Tableau 15). Les participants qui déclaraient aérer en ouvrant les fenêtres en hiver avaient moins de risque d'avoir une surface moisie supérieure ou égale à des petites taches, et ces associations étaient plus évidentes chez ceux qui déclaraient ouvrir les fenêtres plus de 10 min par jour (Tableau 15). Le fait de faire le ménage au moins une fois par semaine était inversement associé à une surface moisie inférieure à 1 m², tandis que le fait d'avoir plus de cinq plantes d'intérieur était positivement associé aux petites taches de moisissure.

Tableau 15 : Caractéristiques du logement, comportements des occupants et surface maximale moisie (n=102 263)

	<b>Petites taches (n=13 487) OR (IC 95%)</b>	<b>&lt;0,2 m<sup>2</sup> (n=6 686) OR (IC 95%)</b>	<b>[0,2 m<sup>2</sup>-1 m<sup>2</sup>[ (n=1 675) OR (IC 95%)</b>	<b>[1 m<sup>2</sup>-3 m<sup>2</sup>] (n=719) OR (IC 95%)</b>	<b>&gt;3 m<sup>2</sup> (n=348) OR (IC 95%)</b>
<b>Caractéristiques du logement</b>					
<b>Signes d'humidité</b>					
Sensation d'humidité	5,21 (4,88-5,56)	14,2 (13,3-15,2)	29,8 (26,8-33,2)	31,1 (26,7-36,4)	41,4 (33,1-51,7)
Condensation	5,90 (5,54-6,29)	13,1 (12,2-14,0)	21,3 (19,1-23,7)	21,5 (18,3-25,2)	34,0 (27,1-42,5)
Taches d'humidité	9,49 (8,92-10,1)	60,5 (56,6-64,7)	121,7 (107,7-137,6)	118,0 (98,7-141,1)	174,9 (132,0-231,6)
<b>Difficultés de chauffage</b>	2,22 (2,12-2,33)	3,60 (3,40-3,82)	5,63 (5,09-6,24)	5,54 (4,75-6,46)	7,30 (5,87-9,07)
<b>Dégâts des eaux</b>	1,66 (1,59-1,73)	2,39 (2,26-2,53)	3,47 (3,12-3,86)	3,53 (3,00-4,15)	4,69 (3,71-5,92)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,66 (0,63-0,69)	0,47 (0,44-0,50)	0,36 (0,32-0,40)	0,35 (0,29-0,41)	0,31 (0,24-0,39)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,58 (1,55-1,62)	1,69 (1,64-1,73)	1,74 (1,66-1,81)	1,68 (1,57-1,79)	1,76 (1,62-1,91)
<b>Comportements des occupants</b>					
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,21 (1,04-1,41)	0,94 (0,77-1,15)	0,84 (0,57-1,25)	1,05 (0,59-1,87)	0,72 (0,32-1,64)
≥10 min	0,97 (0,85-1,10)	0,83 (0,70-0,98)	0,85 (0,62-1,18)	0,85 (0,52-1,41)	0,75 (0,39-1,46)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,94 (0,86-1,02)	0,87 (0,77-0,97)	0,76 (0,62-0,93)	0,82 (0,59-1,14)	0,61 (0,40-0,92)
≥10 min	0,68 (0,63-0,74)	0,68 (0,60-0,76)	0,64 (0,52-0,79)	0,78 (0,56-1,08)	0,57 (0,38-0,87)
<b>Fréquence de ménage ≥hebdomadaire</b>	0,93 (0,89-0,96)	0,93 (0,88-0,98)	0,90 (0,82-1,00)	0,99 (0,85-1,15)	0,99 (0,79-1,23)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,08 (1,04-1,13)	1,05 (0,99-1,11)	1,04 (0,93-1,17)	0,88 (0,73-1,05)	0,91 (0,71-1,17)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur le type de logement, le FDep et l'urbanicité. Pas de moisissure (n=79 348) était la catégorie de référence. IQR : Écart interquartile. .

**La stratification par type de logement** montrait des associations plus marquées chez les participants vivant dans une maison que chez ceux vivant dans un appartement (**Annexe 25** et **Annexe 26**). Dans les maisons, les difficultés de chauffage et les dégâts des eaux étaient positivement associés à la présence de taches de moisissures (OR=2,25 et 1,80 respectivement), et présentaient l'association la plus forte avec une surface moisie >3 m<sup>2</sup> (OR=7,40 et 5,06, respectivement). Inversement, la présence d'un système de ventilation était associée à un risque plus faible de taches de moisissure (OR=0,67), et à des associations inverses encore plus marquées avec des surfaces moisies plus grandes. Le ratio occupant-surface était positivement associé à la présence de moisissures, qu'il s'agisse de taches (OR=1,75) ou de plus grandes surfaces moisies (OR=1,91). L'ouverture des fenêtres >10 min en hiver était associée à une moindre fréquence des moisissures, quelle que soit la surface moisie (OR de 0,66 pour les taches de moisissures à 0,44 pour une surface moisie >3 m<sup>2</sup>). Enfin, le fait de faire le ménage au moins une fois par semaine était inversement associé à la taille de la surface moisie inférieure à 1 m<sup>2</sup>, et la présence de plus de cinq plantes d'intérieur était associée aux petites taches et ne montrait pas d'association pour les grandes surfaces moisies. En outre, la présence d'un vide sanitaire était inversement et significativement associée à la surface moisie (OR allant de 0,49 à 0,94, p<0,001). Des associations similaires, mais plus faibles étaient trouvées parmi les participants vivant dans un appartement, à l'exception de la présence de plus de 5 plantes d'intérieur (**Annexe 26**).

Les caractéristiques des logements associées à la surface moisie ne différaient pas significativement selon les zones rurales et urbaines (tous les p d'interaction >0,0015, **Annexe 27** et **Annexe 28**). Les associations entre la condensation, les taches d'humidité et les dégâts des eaux et la surface moisie étaient plus marquées pour les logements situés dans les zones les plus défavorisées (tous les p d'interaction <0,0015, **Annexe 29** et **Annexe 30**).

En utilisant un modèle incluant toutes les caractéristiques du logement et les comportements des occupants (ajustement mutuel), les résultats du modèle principal

ne changeaient pas. Des ajustements supplémentaires sur la zone climatique, le mode de réponse ou la région administrative, ou en restreignant les analyses aux participants vivant en dehors de la ville de Paris ne modifiaient pas les résultats. La restriction des analyses aux participants ayant répondu pendant la saison « froide » donnait des résultats similaires, à l'exception de la présence de plus de cinq plantes d'intérieur qui ne restait pas associée aux taches de moisissure (OR=1,02 [0,93-1,12]). Les mêmes résultats étaient observés en considérant la somme des surfaces moisies (**Annexe 31**).

### **5.3.6. Synthèse des résultats**

Des moisissures visibles étaient rapportées par plus d'un participant sur cinq en 2019 en France. Pour la première fois à notre connaissance, nous avons montré que les difficultés de chauffage, les dégâts des eaux, la présence d'un système de ventilation, le ratio occupant-surface et l'ouverture des fenêtres en hiver étaient associés (positivement ou inversement) à la surface moisie. Ces associations étaient plus marquées dans les maisons que dans les appartements.

### **5.3.7. Forces et limites de l'étude**

L'originalité de notre analyse réside dans l'identification des déterminants de la surface moisie. Cette étude à grande échelle, issue de la plus grande cohorte française en population adulte, apporte de nouvelles données sur la répartition géographique de la contamination par les moisissures en France et le rôle des caractéristiques des logements et des comportements des occupants dans le développement des moisissures à l'intérieur des habitations. Par rapport à la présence de moisissures visibles exprimée en Oui/Non, l'utilisation de la surface moisie, c'est-à-dire un continuum de l'exposition, permet une meilleure représentation de la distribution de la contamination. En l'absence de consensus sur la meilleure façon de définir la surface contaminée par les moisissures dans le logement, nous avons utilisé le maximum et la somme des surfaces moisies, chacun ayant ses propres inconvénients. L'inconvénient du maximum des surfaces moisies est qu'il peut sous-estimer la surface moisie, car il

ne comprend que la plus grande surface moisie et ne tient pas compte du nombre de pièces contaminées par les moisissures. Ce n'est pas le cas de la somme des surfaces moisies, qui reste cependant une approximation. Dans l'ensemble, les caractéristiques des logements associées à la surface moisie sont les mêmes, quelle que soit la définition utilisée, ce qui souligne la robustesse des résultats. En raison de la conception transversale de notre étude, la temporalité des associations ne peut être examinée. Nous reconnaissons que les participants inclus dans l'analyse avaient plus souvent un niveau d'éducation plus élevé, vivaient dans des zones moins défavorisées et plus souvent dans des appartements que ceux qui n'ont pas été inclus. Il n'est pas certain que ces différences entraînent une sous-estimation ou une surestimation systématique des associations que nous avons observées, et il est peu probable qu'elles aient eu un impact important sur nos résultats.

### **5.3.8. Comparaison des résultats à la littérature**

Afin d'identifier les études sur les déterminants de la contamination par les moisissures dont la surface moisie, j'ai utilisé les termes « Mould\* » OR « mold\* » OR « fung\* » OR « damp\* » AND « Building » OR « house\* » OR « dwelling\* » OR « residen\* dans le titre, sans restriction de langue, et j'ai trouvé 518 articles originaux. En ajoutant les termes « determinant\* » OR « risk factor\* » OR « characteristic\* » dans le titre ou le résumé, j'ai trouvé 51 articles parmi lesquels 13 articles ont été trouvés en ajoutant les termes « area\* » ou « surface » dans le titre ou résumé. Aucun n'avait étudié les déterminants de la surface moisie.

Des moisissures visibles ont été rapportées dans un logement sur cinq, ce qui est proche des résultats d'une étude européenne et de l'estimation la plus récente d'une enquête nationale française (20 % en 2013) [154]. Nous avons observé que les participants déclaraient plus souvent des moisissures visibles dans la salle de bain. Nos résultats sont cohérents avec ceux obtenus par Norbäck *et al.* dans une étude multicentrique incluant 13 pays européens [198].

Concernant les caractéristiques des logements, nous avons constaté que les dégâts des eaux et le ratio occupant-surface étaient associés à un risque plus élevé de moisissures visibles, ce qui est en accord avec les résultats d'une récente étude australienne [199] et de ceux d'Host *et al.* [200] et Zock *et al.* [201]. Nous avons également constaté que plus la surface moisie était grande, plus les participants signalaient fréquemment la présence d'humidité, de condensation, de taches d'humidité et de dégâts des eaux. Nous avons également trouvé une association positive entre les difficultés de chauffage, l'odeur de moisi et les moisissures visibles, à l'identique de ce qui était observé dans trois enquêtes néo-zélandaises sur l'état des logements [202]. Dans notre étude, les difficultés de chauffage étaient le déterminant le plus fortement associé à la taille de la surface moisie. Nous avons trouvé que chez les participants vivant dans une maison, la présence d'un vide sanitaire était inversement associée à la présence de moisissures visibles. Contrairement à nos résultats, des études antérieures ont montré que la présence d'un vide sanitaire était associée à une plus grande humidité dans le logement [203–205]. En revanche, Kurnitski [206] a montré que des conditions d'humidité acceptables dans les vides sanitaires ventilés peuvent être obtenues par un choix optimal des revêtements de sol et de la ventilation. Malheureusement, nous ne disposons pas de données sur la construction, la ventilation et l'entretien des vides sanitaires.

Concernant les comportements des occupants, nous avons trouvé que la fréquence de ménage au moins une fois par semaine était associée à un risque plus faible de moisissures visibles, comme l'avaient déjà constaté Cai *et al.* [129] et Liu *et al.* [207]. Dans notre étude, la fréquence de ménage n'était associée qu'à la présence de petites taches de moisissure, un résultat qui devra être confirmé par d'autres études.

Enfin, la présence d'un système de ventilation et l'aération par l'ouverture des fenêtres étaient associées à un risque plus faible de moisissures visibles et d'odeur de moisi, des résultats cohérents avec des études antérieures [136,202,207]. Nous avons également constaté que la présence d'un système de ventilation était inversement associée à la

surface moisie et que l'aération par ouverture des fenêtres pendant au moins 10 minutes en hiver était associée à un risque plus faible d'avoir une surface moisie inférieure à 1 m<sup>2</sup>.

En conclusion, plus d'un participant sur cinq vivait dans un logement présentant des moisissures visibles en France métropolitaine en 2019. Pour la première fois, des associations entre les signes d'humidité, les difficultés de chauffage, les dégâts des eaux, la présence d'un système de ventilation, le ratio occupant-surface et l'aération par ouverture des fenêtres en hiver et la surface moisie dans les logements français étaient rapportées, des associations plus marquées étant observées pour les surfaces moisies les plus grandes. Ces résultats soulignent la nécessité d'interventions et de politiques efficaces pour traiter ces facteurs de risque et prévenir la contamination par les moisissures dans les logements afin de garantir des environnements intérieurs sains. La surface moisie devrait être prise en compte de manière plus systématique dans l'évaluation des logements, afin d'améliorer l'évaluation et la gestion de la contamination par les moisissures en France. Dans la partie suivante nous avons étudié l'association entre cette exposition et l'asthme chez l'adulte en population générale.

## 5.4. Objectif 2b : Exposition aux moisissures et asthme

Les résultats de cette partie ont donné lieu à deux communications affichées lors du congrès de « l'European Respiratory Society » et du congrès de « International Society for Environmental Epidemiology » en septembre 2022. Ces résultats font l'objet d'un article en cours de rédaction.

Dans cette partie, j'ai étudié les associations entre l'exposition aux moisissures, dont la surface moisie, et l'asthme actuel, le score de symptômes d'asthme, les phénotypes inflammatoires ainsi que le contrôle de l'asthme (Figure 23).

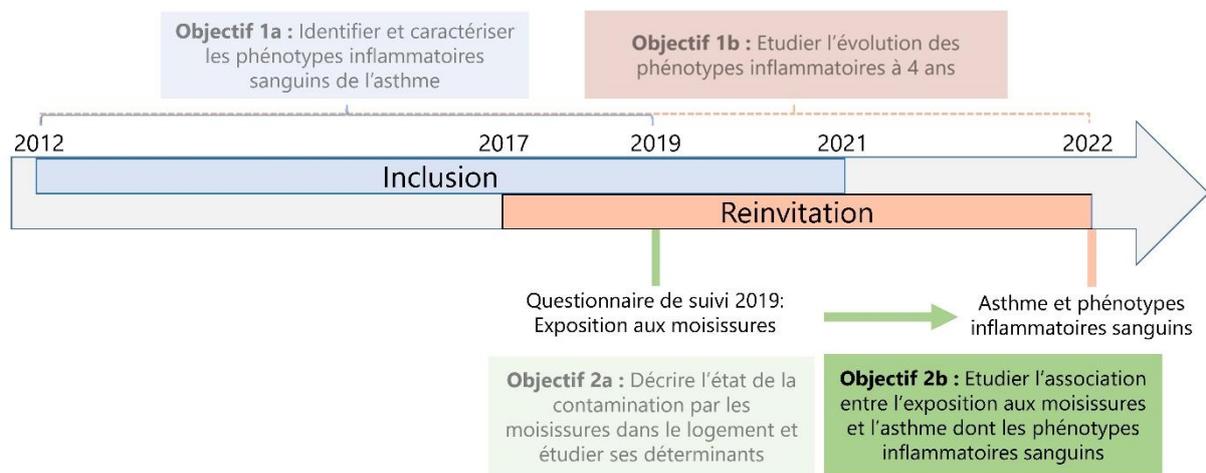


Figure 23 : Objectif 2b, exposition aux moisissures et asthme

Pour répondre à cet objectif les données issues du questionnaire de suivi de 2019 sur le logement et celles issues du questionnaire sur la santé respiratoire à la réinvitation étaient nécessaires. Comme l'année de réinvitation à un nouveau bilan de santé varie en fonction de l'année du premier bilan de santé (à l'inclusion), certains participants ont fait leur deuxième bilan avant de répondre au questionnaire de 2019 ou ont eu deux réinvitations (**Annexe 12**). Pour s'assurer de la temporalité entre l'exposition et la maladie, les données sur la santé respiratoire les plus proches et postérieures au questionnaire de 2019 ont été utilisées (Figure 24).



Figure 24 : Prise en compte des données de santé respiratoire à la réinvitation chez les participants ayant fait deux réinvitations

#### 5.4.1. Analyses statistiques

Les variables de contamination par les moisissures étudiées étaient l'odeur de moisi, les moisissures visibles dans le logement et dans les pièces de vie, et la surface maximale moisie dans le logement. En raison de la faible taille de la population d'analyse pour l'analyse des phénotypes inflammatoires, les phénotypes n'ont pas été étudiés selon les quatre catégories, paucigranulocytaire, neutrophilique, éosinophilique et mixte, mais selon deux catégories : éosinophile (bas *versus* élevé) et neutrophile (bas *versus* élevé). Les associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme actuel, le contrôle de l'asthme ou les phénotypes inflammatoires ont été estimées par des régressions logistiques binaires. Pour les associations entre l'exposition aux moisissures et le score de symptômes d'asthme, des régressions binomiales négatives ont été utilisées. Les modèles ont été ajustés sur l'âge, le sexe, le tabagisme, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep (modèle principal).

Des analyses supplémentaires ont été effectuées. Pour prendre en compte un biais de confusion résiduel potentiel, un ajustement supplémentaire sur la région a été effectué. Des ajustements supplémentaires sur le ratio occupant-surface et l'IMC ont été réalisés.

Étant donné que l'analyse précédente (objectif 2a) montrait que les caractéristiques associées à la moisissure différaient selon le type de logement, une stratification selon le type de logement (maison, appartement) a été réalisée. En raison des différences entre le sexe dans l'asthme [94] et des différences dans la répartition des phénotypes inflammatoires selon le sexe (objectif 1a), une stratification selon le sexe a également été réalisée. Les mécanismes biologiques par lesquels les moisissures et le tabac affectent la santé respiratoire pouvant être similaires (inflammation, stress oxydant), l'analyse principale a également été réalisée uniquement parmi les participants non-fumeurs ou fumeurs occasionnels. Comme l'exposition a été évaluée par le questionnaire de suivi annuel en 2019, et la santé respiratoire par le questionnaire de suivi à 4 ans entre 2019 et 2021, le modèle principal a également été répété après avoir restreint l'analyse aux participants dont le délai de réponse entre les deux questionnaires était inférieur ou égal à 1 an. Les analyses ont également été effectuées en se limitant aux participants qui vivaient depuis au moins un an dans leur logement. Les difficultés de chauffage et l'absence de système de ventilation ayant été identifiées comme déterminants de la contamination par les moisissures (objectif 2a), des analyses en se limitant aux participants déclarant des difficultés de chauffage ou à ceux déclarant ne pas avoir de système de ventilation ont été effectuées. Pour tenir compte de l'effet potentiel de l'usage des produits de nettoyage [123], les analyses ont été effectuées exclusivement chez les participants qui faisaient le ménage moins d'une fois par semaine. Des analyses avec une définition alternative de la surface moisie, *i.e.*, la somme des surfaces moisies, ont été effectuées en utilisant le modèle principal. Comme l'humidité peut englober plusieurs expositions telles que les acariens, le développement microbien et le développement fongique, des analyses ont été effectuées en catégorisant l'exposition en croisant les deux variables humidité et moisissures.

Enfin, nous avons étudié les associations entre l'exposition aux moisissures et chaque symptôme du score de symptômes de l'asthme par régression logistique binaire.

#### **5.4.2. Population d'étude**

La population d'étude comprenait les participants vivant en France métropolitaine ayant répondu au questionnaire annuel de 2019 sur les caractéristiques du logement et la contamination par les moisissures et au questionnaire de 2<sup>e</sup> bilan sur la santé respiratoire entre 2019 et 2021 (Figure 25). Les participants ayant des adresses différentes dans les deux questionnaires ont été exclus. Pour étudier les associations avec le score de symptômes d'asthme, les participants ayant des données manquantes sur le score de symptômes d'asthme ont été exclus. Pour l'asthme actuel, les participants ayant de données manquantes sur l'asthme actuel et ceux ayant un asthme non actuel ont été exclus.

Les associations avec les phénotypes inflammatoires ou le score ACT ont été étudiées chez les asthmatiques actuels. Les phénotypes inflammatoires ont été construits à partir des critères définis dans l'objectif 1a à savoir chez les participants ayant une NFS avec une somme des composants leucocytaires entre 99% et 101%, les pourcentages des cinq composants leucocytaires compris dans les valeurs bornes, et une valeur absolue du Z-score des leucocytes totaux inférieure à 2.

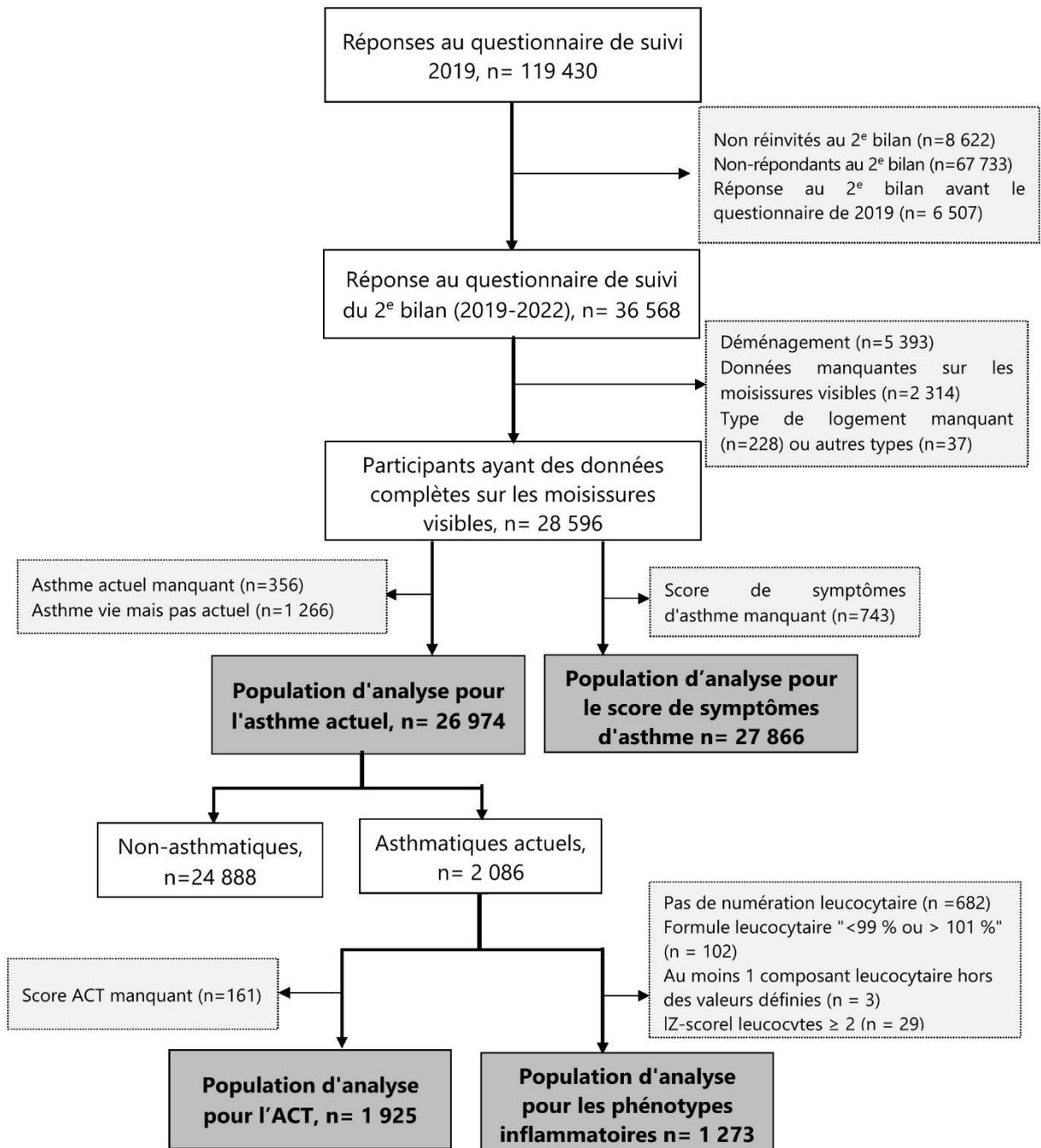


Figure 25 : Diagramme de flux pour l'étude d'association entre exposition aux moisissures et asthme

### 5.4.3. Caractéristiques de la population d'étude

Parmi les 119 430 participants qui ont rempli le questionnaire annuel en 2019, 28 596 n'avaient pas de données manquantes sur la contamination par les moisissures et ont été inclus dans les analyses concernant l'asthme actuel et le score de symptômes d'asthme.

Les 28 596 participants étaient plus âgés, plus souvent des hommes, avec un niveau d'éducation plus élevé, moins souvent des fumeurs, vivaient plus souvent dans une maison et déclaraient moins souvent d'odeur de moisi que les 90 834 participants exclus (**Annexe 32**). Les participants inclus dans les analyses avaient en moyenne 54,6 ans, 51,9% étaient des femmes, 38,7 % avaient un niveau d'éducation supérieur à Bac+3 et 69,9% vivaient dans une maison (Tableau 16). Plus de 80 % des participants déclaraient vivre dans leur logement depuis au moins un an. L'odeur de moisi et les moisissures visibles étaient rapportées dans 2,1% et 22,2% des logements respectivement, et étaient plus fréquemment déclarées dans les appartements que dans les maisons. Au total, 7,4% des participants avaient un asthme actuel et 24,3% avaient un score de symptômes supérieur ou égal à un.

Parmi les asthmatiques actuels, 15,1% avaient un asthme mal contrôlé, et les phénotypes neutrophilique et éosinophilique représentaient 6,6% et 38,2% respectivement.

Tableau 16 : Caractéristiques des participants et du logement selon le type de logement

	<b>Tous (N=28596)</b>	<b>Maisons (N=19977)</b>	<b>Appartements (N=8619)</b>	<b>P</b>
<b>Age, moyenne (ET)</b>	54,6 (12,4)	55,7 (11,7)	52,3 (13,7)	<,0001
<b>Sexe, femmes, n (%)</b>	14849 (51,9)	10374 (51,9)	4475 (51,9)	0,99
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				<,0001
<Bac	5178 (18,3)	4237 (21,4)	941 (11,0)	
Bac	4251 (15,0)	3261 (16,5)	990 (11,6)	
Bac+2/+3	7911 (28,0)	5977 (30,3)	1934 (22,7)	
≥ Bac +4	10942 (38,7)	6278 (31,8)	4664 (54,7)	
Manquant	314	224	90	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	2192 (7,7)	1357 (6,8)	835 (9,7)	<,0001
Manquant	196	153	43	
<b>Au moins un an dans le logement, n (%)</b>	23316 (82,0)	16400 (82,6)	6916 (80,7)	0,0001
Manquant	161	117	44	
<b>Ratio occupant-surface, médiane (IQR)*</b>	2,30 (1,65, 3,33)	2,00 (1,48, 3,00)	2,86 (2,00, 4,10)	<,0001
<b>Présence d'un système de ventilation, n (%)</b>	24583 (87,4)	17372 (88,0)	7211 (85,9)	<,0001
Manquant	454	232	222	
<b>Difficultés de chauffage, n (%)</b>	3566 (12,6)	2280 (11,6)	1286 (15,1)	<,0001
Manquant	336	255	81	
<b>Signes d'humidité, n (%)</b>				
Sensation d'humidité	1799 (6,4)	1211 (6,2)	588 (7,0)	0,016
Manquant	631	450	181	
Condensation	1767 (6,3)	995 (5,1)	772 (9,1)	<,0001
Manquant	561	406	155	
Taches d'humidité	2850 (10,2)	1875 (9,6)	975 (11,5)	<,0001
Manquant	558	401	157	
<b>Odeur de moisi, n (%)</b>	583 (2,1)	352 (1,8)	231 (2,7)	<,0001
Manquant	519	381	138	
<b>Moisissures visibles, n (%)</b>	6361 (22,2)	4246 (21,3)	2115 (24,5)	<,0001
<b>Moisissures et humidité, n (%)</b>				<,0001
Aucun	18961 (68,0)	13531 (69,5)	5430 (64,4)	
Signes d'humidité	2736 (9,8)	1801 (9,3)	935 (11,1)	
Moisissures visibles	3654 (13,1)	2547 (13,1)	1107 (13,1)	
Moisissures avec signes d'humidité	2547 (9,1)	1589 (8,2)	958 (11,4)	
Manquant	698	509	189	
<b>Asthme actuel, oui, n (%)</b>	2086 (7,4)	1406 (7,1)	680 (8,0)	<,0001
Manquant	356	266	90	
<b>Score de symptômes, n (%)</b>				<,0001
0	21084 (75,7)	14841 (76,3)	6243 (74,2)	
1	4568 (16,4)	3120 (16,0)	1448 (17,2)	
2	1322 (4,7)	927 (4,8)	395 (4,7)	
3	525 (1,9)	338 (1,7)	187 (2,2)	
4	254 (0,9)	155 (0,8)	99 (1,2)	
5	113 (0,4)	71 (0,4)	42 (0,5)	
Manquant	831	619	212	
<b>Score ACT, &lt; 20, n (%)</b>	290 (15,1)	190 (14,7)	100 (15,8)	0,52
<b>Asthme neutrophilique, n (%)</b>	84 (6,6)	63 (6,8)	21 (6,0)	0,58
<b>Asthme éosinophilique, n (%)</b>	487 (38,2)	344 (37,3)	143 (40,7)	0,26
<b>Fréquence de ménage &lt;hebdomadaire, n (%)</b>	11656 (42,0)	7551 (39,0)	4105 (48,8)	<,0001
Manquant	730	525	205	

#### 5.4.4. Exposition aux moisissures et asthme actuel

L'odeur de moisi était positivement et significativement associée à l'asthme actuel avec un OR à 1,56 (Tableau 17). La présence de moisissures visibles était associée à l'asthme actuel (OR=1,38) et cette association était plus marquée 1) en se restreignant aux pièces de vie (OR=1,47), ou 2) chez les participants vivant dans des appartements par rapport à ceux vivant dans des maisons (OR=1,53). L'association entre la présence de moisissures visibles et l'asthme ne différait pas selon le sexe (p d'interaction= 0,76). La probabilité de déclarer un asthme actuel augmentait avec l'augmentation de la surface moisie (p de tendance= <,0001).

Des ajustements supplémentaires sur l'IMC, la zone géographique, le ratio occupant-surface et la région administrative donnaient des résultats similaires (**Annexe 33**). En se restreignant aux participants ayant répondu au questionnaire de réinvitation dans un délai d'un an maximum après avoir répondu au questionnaire de 2019 (OR=1,66 [1,40-1,97]) et chez ceux ne disposant pas de système de ventilation (OR=1,45 [1,09-1,93]), l'association entre la présence de moisissures visibles et l'asthme actuel était plus marquée (**Annexe 34**). En restreignant l'analyse aux participants ayant déclaré des difficultés de chauffage, aux non-fumeurs quotidiens, à ceux qui habitaient moins d'un an dans leur logement ou à ceux ayant déclaré faire le ménage moins d'une fois par semaine, des associations positives et significatives étaient également observées.

En utilisant la définition alternative de la surface moisie, *i.e.*, la somme des surfaces moisies dans le logement, une association positive avec une tendance monotone croissante était observée entre la somme des surfaces moisies et l'asthme actuel (p de tendance<,0001,). Les participants déclarant uniquement des moisissures visibles sans signes d'humidité tels que la condensation, la sensation d'humidité ou les taches d'humidité, avaient un risque plus élevé d'avoir un asthme actuel.

Tableau 17 : Associations entre exposition aux moisissures et asthme actuel

	Tous (n=26 974)		Maisons (n=18 882)	Appartements (n=8 092)	p <sup>†</sup>	Hommes (n=12 902)	Femmes (n=14 072)	p <sup>†</sup>
	OR brut (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*		OR (IC 95%)**	OR (IC 95%)**	
<b>Odeur de moisi</b>	1,79 (1,38-2,31)	1,56 (1,20-2,03)	1,81 (1,30-2,52)	1,25 (0,82-1,92)	0,20	1,92 (1,27-2,89)	1,39 (0,99-1,95)	0,20
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,51 (1,37-1,66)	1,38 (1,25-1,53)	1,30 (1,15-1,48)	1,53 (1,29-1,82)	0,15	1,38 (1,18-1,61)	1,38 (1,21-1,58)	0,76
<b>Surface moisie maximale</b>								
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.		réf.	réf.	
Petites taches	1,39 (1,23-1,57)	1,29 (1,14-1,47)	1,21 (1,03-1,42)	1,46 (1,18-1,80)	0,77	1,30 (1,07-1,58)	1,29 (1,09-1,52)	0,99
<0,2 m <sup>2</sup>	1,76 (1,51-2,06)	1,59 (1,36-1,86)	1,54 (1,27-1,88)	1,69 (1,29-2,21)		1,58 (1,23-2,03)	1,60 (1,30-1,96)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,54 (1,13-2,11)	1,34 (0,97-1,86)	1,22 (0,79-1,87)	1,60 (0,98-2,60)		1,34 (0,82-2,18)	1,38 (0,90-2,12)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,42 (0,86-2,33)	1,23 (0,74-2,06)	1,12 (0,55-2,27)	1,45 (0,70-3,01)		1,39 (0,61-3,17)	1,22 (0,64-2,33)	
>3 m <sup>2</sup>	1,76 (0,89-3,48)	1,57 (0,79-3,11)	1,48 (0,60-3,63)	1,83 (0,66-5,10)		1,79 (0,57-5,67)	1,55 (0,68-3,57)	
	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance=,0001	p de tendance<,0001		p de tendance=,0002	p de tendance<,0001	
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie<sup>1</sup></b>	1,60 (1,39-1,85)	1,47 (1,27-1,69)	1,44 (1,20-1,72)	1,52 (1,19-1,94)	0,68	1,58 (1,27-1,97)	1,39 (1,15-1,68)	0,01 9

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation et le FDep.

\*\* : Ajustés sur l'âge, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

† : p d'interaction. <sup>1</sup> : Pièces de vie : chambre à coucher et séjour.

#### 5.4.5. Exposition aux moisissures et score de symptômes d'asthme

L'odeur de moisi était positivement et significativement associée au score de symptômes d'asthme avec un rapport de score moyen de 1,60 (Tableau 18). La présence de moisissures visibles était associée à un score de symptômes d'asthme plus élevé (RSM=1,40). Les associations entre la présence d'odeur de moisi et de moisissures visibles avec le score de symptômes d'asthme étaient plus marquées chez les hommes que chez les femmes. Les participants qui déclaraient avoir une surface moisie plus grande avaient un score de symptômes d'asthme plus élevé ( $p$  de tendance < 0,0001).

Des ajustements supplémentaires sur l'IMC, la zone géographique, le ratio occupant-surface et la région administrative donnaient des résultats similaires (**Annexe 35**). En restreignant l'analyse aux participants ayant répondu au questionnaire de réinvitation dans un délai d'un an maximum après avoir répondu au questionnaire de 2019 (RSM=1,54) et chez ceux qui déclaraient ne pas disposer pas de système de ventilation (RSM=1,51), l'association entre la présence de moisissures visibles et le score de symptômes était plus marquée (**Annexe 36**). Des associations positives et significatives étaient également observées chez les participants ayant déclaré des difficultés de chauffage, chez les non-fumeurs quotidiens, chez ceux qui habitaient depuis moins d'un an dans leur logement et chez ceux qui déclaraient faire le ménage moins d'une fois par semaine.

En utilisant la définition alternative de la surface moisie, *i.e.*, la somme des surfaces moisies dans le logement, une association positive avec une tendance monotone croissante a été observée entre la somme des surfaces moisies et le score de symptômes d'asthme (RSM allant de 1,30 à 1,69, **Annexe 39**). En comparaison aux participants n'ayant ni moisissures ni signes d'humidité, le score de symptômes d'asthme était significativement plus élevé chez ceux qui déclaraient soit des signes d'humidité (RSM=1,40), soit des moisissures visibles (OR=1,32) ou les deux (RSM=1,69). La déclaration de signes d'humidité, d'odeur de moisi ou de moisissures visibles était positivement associée au score de symptômes d'asthme (RSM=1,45).

Le score de symptômes d'asthme étant la somme de cinq symptômes d'asthme, les analyses d'associations entre la contamination par les moisissures et chacun de ces cinq symptômes ont également été réalisées séparément. L'odeur de moisi, les moisissures visibles et la surface moisie étaient positivement et significativement associées à chacun des cinq symptômes d'asthme, à savoir : le réveil avec une sensation de gêne respiratoire, le réveil dû à une crise d'essoufflement, la crise d'essoufflement au repos, la crise d'essoufflement après un effort intense, les sifflements dans la poitrine accompagnés de crises d'essoufflement (**Annexe 37**). Les forces d'associations variaient en fonction du symptôme étudié : l'OR le plus faible était observé pour la crise d'essoufflement après un effort intense et le plus élevé pour la crise d'essoufflement au repos.

Tableau 18 : Associations entre l'exposition aux moisissures et le score de symptômes d'asthme

	Tous (n=27 866)		Maisons	Appartements	P <sup>†</sup>	Hommes	Femmes	p <sup>†</sup>
	RSM brut (IC 95%)	aRSM (IC 95%)	aRSM (IC 95%)*	aRSM (IC 95%)*		aRSM (IC 95%)**	aRSM (IC 95%)**	
<b>Odeur de moisi</b>	1,72 (1,47-2,02)	1,60 (1,36-1,88)	1,64 (1,33-2,01)	1,54 (1,20-1,98)	0,732	2,00 (1,52-2,63)	1,40 (1,15-1,70)	0,03
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,41 (1,33-1,49)	1,40 (1,32-1,48)	1,35 (1,26-1,46)	1,48 (1,34-1,64)	0,25	1,48 (1,34-1,62)	1,34 (1,24-1,45)	0,11
<b>Surface moisie maximale</b>								
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.		réf.	réf.	
Petites taches	1,33 (1,24-1,43)	1,34 (1,24-1,44)	1,28 (1,17-1,40)	1,46 (1,29-1,65)	0,31	1,39 (1,24-1,56)	1,30 (1,19-1,43)	0,4
<0,2 m <sup>2</sup>	1,47 (1,34-1,62)	1,44 (1,31-1,59)	1,46 (1,29-1,64)	1,40 (1,18-1,66)		1,53 (1,30-1,79)	1,38 (1,23-1,56)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,67 (1,40-2,01)	1,60 (1,33-1,92)	1,56 (1,23-1,97)	1,67 (1,24-2,23)		1,92 (1,45-2,53)	1,35 (1,06-1,73)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,49 (1,12-1,98)	1,49 (1,12-1,98)	1,14 (0,77-1,69)	2,00 (1,33-3,02)		1,63 (1,01-2,64)	1,42 (1,00-2,00)	
>3 m <sup>2</sup>	1,67 (1,09-2,55)	1,69 (1,11-2,58)	1,72 (1,01-2,95)	1,59 (0,80-3,14)		1,46 (0,66-3,26)	1,78 (1,09-2,90)	
	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001		p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie</b>	1,41 (1,29-1,53)	1,39 (1,27-1,51)	1,43 (1,28-1,59)	1,30 (1,12-1,52)	0,31	1,53 (1,33-1,76)	1,29 (1,15-1,44)	0,06

Rapports de score moyen (RSM) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles binomiaux négatifs ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation et le FDep.

\*\* : Ajustés sur l'âge, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

† : p d'interaction. <sup>1</sup> : Pièces de vie : chambre à coucher et séjour.

#### 5.4.6. Exposition aux moisissures et contrôle de l'asthme

Parmi les 2 086 asthmatiques actuels, 1 925 avaient des données complètes sur l'ACT dont 290 avaient un asthme mal contrôlé (15,1%). Les participants ayant un asthme mal contrôlé étaient plus souvent âgés, de sexe féminin et obèses, et avaient plus souvent un niveau d'éducation plus faible et un nombre de neutrophiles sanguins plus élevé que ceux ayant un asthme contrôlé (**Annexe 38**).

Les participants ayant déclaré une odeur de moisi avaient plus de risques d'avoir un asthme non contrôlé, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 19). La présence de moisissures visibles était positivement associée à l'asthme non contrôlé (OR=1,35) et cette association étant plus marquée en se restreignant aux pièces de vie (OR=1,54). L'association entre la présence de moisissures visibles et l'asthme non contrôlé était plus marquée chez les participants vivant dans des appartements et chez les femmes. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la surface moisie et l'asthme non contrôlé ( $p=0,12$ ).

Des ajustements supplémentaires sur l'IMC, la zone géographique, le ratio occupant-surface, la région et le traitement pour l'asthme ne modifiaient pas l'association positive et significative observée entre les moisissures visibles et l'asthme non contrôlé.

En utilisant la définition alternative de la surface moisie, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la somme des surfaces moisies et l'asthme non contrôlé ( $p=0,07$ , **Annexe 39**). Par rapport aux participants déclarant n'avoir ni moisissures ni signes d'humidité, le risque d'avoir un asthme non contrôlé était significativement plus élevé chez ceux qui déclaraient à la fois des signes d'humidité et des moisissures visibles (OR=1,46).

Tableau 19 : Associations entre l'exposition aux moisissures et le contrôle de l'asthme

	Tous (n=1 925)		Maisons (n=1 293)	Appartements (n=632)	p†	Hommes (n=877)	Femmes (n=1 048)	p†
	OR brut (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*		OR (IC 95%)**	OR (IC 95%)**	
<b>Odeur de moisi</b>	1.81 (0.98-3.35)	1.68 (0.86-3.28)	1.53 (0.65-3.63)	1.94 (0.65-5.78)	0,70	1.17 (0.34-4.07)	2.11 (0.94-4.76)	0,41
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1.24 (0.95-1.62)	1.35 (1.02-1.79)	1.23 (0.86-1.76)	1.50 (0.93-2.41)	0,62	1.17 (0.71-1.94)	1.44 (1.02-2.04)	0,57
<b>Surface moisie maximale</b>								
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.		réf.	réf.	
Petites taches <0,2 m <sup>2</sup>	1.01 (0.71-1.43)	1.14 (0.79-1.64)	1.05 (0.66-1.66)	1.23 (0.68-2.23)	0,98	1.03 (0.55-1.95)	1.21 (0.78-1.89)	0,73
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1.67 (1.15-2.43)	1.75 (1.18-2.58)	1.67 (1.03-2.71)	1.80 (0.93-3.51)		1.38 (0.67-2.83)	1.93 (1.21-3.09)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1.28 (0.57-2.87)	1.20 (0.47-3.07)	0.92 (0.23-3.61)	1.98 (0.56-7.05)		1.34 (0.33-5.41)	1.25 (0.38-4.16)	
>3 m <sup>2</sup>	1.84 (0.53-6.41)	2.10 (0.58-7.54)	0.45 (0.02-10.0)	4.51 (0.93-21.8)		5.80 (0.72-46.5)	1.09 (0.17-6.86)	
	1.07 (0.17-6.69)	1.15 (0.18-7.36)	2.37 (0.30-18.6)	0.84 (0.03-23.4)		1.41 (0.04-45.8)	1.59 (0.22-11.4)	
	p de tendance=0,019	p de tendance=0,027	p de tendance=0,24	p de tendance=0,053		p de tendance=0,32	p de tendance=0,049	
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie<sup>1</sup></b>	1.46 (1.02-2.08)	1.54 (1.06-2.24)	1.62 (1.02-2.57)	1.36 (0.69-2.65)	0,57	1.46 (0.76-2.80)	1.58 (0.99-2.52)	0,77

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep. \* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation et le FDep. \*\* : Ajustés sur l'âge, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep. † : p d'interaction. <sup>1</sup> : Pièces de vie : chambre à coucher et séjour.

### 5.4.1. Exposition aux moisissures et phénotypes inflammatoires

Parmi les 2 086 asthmatiques actuels, 1 273 avaient des données de NFS valides. Parmi eux, 6,6% et 38,3% avaient un asthme neutrophilique et éosinophilique, respectivement. Par rapport aux asthmatiques ayant un nombre de neutrophiles bas, ceux avec un nombre de neutrophiles élevé étaient plus souvent des fumeurs quotidiens et avaient un niveau d'éducation plus faible. Par rapport aux asthmatiques ayant un nombre d'éosinophiles bas, ceux avec un nombre d'éosinophiles élevé étaient plus souvent des hommes (Tableau 20).

Tableau 20 : Caractéristiques des participants selon le nombre de neutrophiles ou d'éosinophiles sanguins

	Neutrophile			P	Eosinophile		P
	Tous (n=1 273)	Bas (n=1 189)	Elevé (n=84)		Bas (n=786)	Elevé (n=487)	
<b>Age, moyenne (ET)</b>	51.2 (12.4)	51.2 (12.3)	50.7 (12.7)	0,67	51.2 (12.1)	51.2 (12.8)	0,99
<b>Sexe, Femmes, n (%)</b>	716 (56,2)	663 (55,8)	53 (63,1)	0,19	468 (59,5)	248 (50,9)	0,003
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				0,07			0,75
<Bac	217 (17,2)	195 (16,5)	22 (26,5)		138 (17,7)	79 (16,4%)	
Bac	195 (15,4)	181 (15,3)	14 (16,9)		123 (15,7)	72 (14,9%)	
Bac+2/+3	373 (29,5)	349 (29,6)	24 (28,9)		233 (29,8)	140 (29,0%)	
≥ Bac +4	479 (37,9)	456 (38,6)	23 (27,7)		287 (36,7)	192 (39,8%)	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	109 (8,6)	93 (7,9)	16 (19,0)	0,0004	64 (8,2)	45 (9,3)	0,49
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>, n (%)</b>				0,35			0,75
<18,5	19 (1,5)	18 (1,5)	1 (1,2)		138 (17,7)	79 (16,4%)	
[18.5-25[	591 (46,9)	553 (47,0)	38 (45,8)		123 (15,7)	72 (14,9%)	
[25-30[	433 (34,4)	409 (34,7)	24 (28,9)		233 (29,8)	140 (29,0%)	
≥30	217 (17,2)	197 (16,7)	20 (24,1)		287 (36,7)	192 (39,8%)	
<b>Type de logement, maisons, n (%)</b>	922 (72,4)	859 (72,2)	63 (75,0)	0,58	578 (73,5)	344 (70,6)	0,26
<b>Odeur de moisi, n (%)</b>	41 (3,3)	39 (3,3)	2 (2,4)	0,64	27 (3,5)	14 (3,0)	0,61
<b>Moisissures visibles dans le logement, n (%)</b>	366 (28,8)	345 (29,0)	21 (25,0)	0,43	217 (27,6)	149 (30,6)	0,25
<b>Surface moisie maximale, n (%)</b>				0,60			0,15
Pas de moisissure	907 (71,2)	844 (71,0)	63 (75,0)		569 (72,4)	338 (69,4%)	
Petites taches	201 (15,8)	191 (16,1)	10 (11,9)		109 (13,9)	92 (18,9%)	
<0,2 m <sup>2</sup>	123 (9,7)	115 (9,7)	8 (9,5)		81 (10,3)	42 (8,6%)	
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	27 (2,1)	26 (2,2)	1 (1,2)		17 (2,2)	10 (2,1%)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	12 (0,9)	10 (0,8)	2 (2,4)		7 (0,9)	5 (1,0%)	
>3 m <sup>2</sup>	3 (0,2)	3 (0,3)	0 (0,0)		3 (0,4)	0 (0,0%)	
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie, n (%)</b>	146 (11,6)	138 (11,8)	8 (9,6)	0,56	87 (11,2)	59 (12,3)	0,57

La déclaration d'odeur de moisi et de moisissures visibles n'étaient pas associées significativement à l'asthme neutrophilique (Tableau 21). La présence de moisissures visibles était positivement associée à l'asthme éosinophilique mais la différence n'était pas statistiquement significative (p=0,11). L'ajustement supplémentaire sur le traitement de l'asthme ne changeait pas les résultats.

Tableau 21 : Associations entre l'exposition aux moisissures et les phénotypes inflammatoires (n=1 273)

	Neutrophiles élevés <i>versus</i> bas		Eosinophiles élevés <i>versus</i> bas	
	OR brut (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR brut (IC 95%)*	OR (IC 95%)*
<b>Odeur de moisi</b>	0,71 (0,17-3,01)	0,69 (0,16-2,94)	0,85 (0,44-1,63)	0,91 (0,47-1,78)
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	0,82 (0,49-1,36)	0,78 (0,46-1,32)	1,16 (0,90-1,48)	1,23 (0,95-1,60)
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie<sup>1</sup></b>	0,80 (0,38-1,70)	0,76 (0,35-1,64)	1,11 (0,78-1,57)	1,19 (0,83-1,71)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep. <sup>1</sup> : Pièces de vie : chambre à coucher et séjour.

### 5.4.2. Synthèse des résultats

Des associations positives entre les moisissures visibles et l'asthme actuel, le score de symptômes d'asthme ainsi que le contrôle de l'asthme ont été observées chez des adultes dans une grande cohorte en population générale. Pour la première fois, nous avons mis en évidence des associations positives entre la surface moisie et l'asthme actuel et le score de symptômes d'asthme. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre les moisissures visibles et les phénotypes inflammatoires.

### 5.4.3. Forces et limites de l'étude

À notre connaissance, cette étude est la seule à avoir étudié les associations entre la surface moisie et l'asthme dont l'asthme actuel, le score de symptômes d'asthme, les phénotypes inflammatoires et le contrôle de l'asthme. L'un des points forts de ce travail est la grande taille de la cohorte CONSTANCES, qui permet d'avoir une puissance suffisante pour nos analyses, en sous-groupe et d'avoir des participants issus de la zone rurale et urbaine. Malgré cette grande taille d'échantillon en raison de la fermeture des centres d'examen de santé pendant la pandémie de la COVID19, le nombre de participants n'a pas pu être suffisant pour étudier le lien entre cette exposition et les quatre phénotypes inflammatoires sanguins chez les asthmatiques.

### 5.4.4. Comparaison des résultats à la littérature

Une mise à jour de la bibliographie a été réalisée pour chaque définition de l'asthme (*i.e.*, asthme actuel, score de symptômes d'asthme, contrôle de l'asthme et phénotypes inflammatoires) que j'ai étudié en association avec l'exposition aux moisissures, afin de comparer nos résultats avec les données bibliographiques les plus récentes.

Afin d'identifier les études sur les associations entre l'exposition aux moisissures et **l'asthme actuel**, j'ai utilisé les termes « mould\*» OR « mold\* » OR « fung\* » OR « damp\* » OR « microbial » AND « asthma\* » OR « respiratory health » dans le titre, et « current asthma » dans le titre ou le résumé, sans restriction de langue, et j'ai trouvé

30 articles originaux. Après exclusion des études sur les espèces fongiques et uniquement chez les enfants, huit articles ont été retenus.

Dans notre étude, la déclaration de présence d'odeur de moisi et de moisissures visibles était associée à un risque accru de **l'asthme actuel**, et ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans les études antérieures. En effet, Moses *et al.* avaient mis en évidence des associations positives entre l'odeur de moisi [208] et l'asthme actuel chez l'adulte vivant dans des logement social. Mészáros *et al.* avaient mené une étude sur 5 729 participants et montré que les moisissures visibles étaient associées à un risque accru d'asthme actuel avec un OR à 1,26 [209]. De même, Zock *et al.* avaient trouvé la même association avec un OR à 1,28 chez 18 873 participants de l'étude ECRHS [201]. Pour la première fois, nous avons mis en évidence une association entre la surface moisie et l'asthme actuel.

Afin d'identifier les études sur les associations entre l'exposition aux moisissures et **le score de symptômes d'asthme**, j'ai utilisé les termes « mould\* » OR « mold\* » OR « fung\* » OR « damp\* » OR « microbial » AND « asthma\* » OR « respiratory health » dans le titre, et « asthma score » OR « symptom score » dans le titre ou le résumé, sans restriction de langue, et j'ai trouvé cinq articles originaux. Après exclusion des études sur l'immunothérapie et uniquement chez les enfants, deux articles ont été retenus. L'un a évalué la contamination par les moisissures sur la base des espèces fongiques et l'autre sur la base des espèces fongiques et sur les signes d'humidités dont les moisissures.

Dans notre étude, les déclarations d'odeur de moisi et présence de moisissures visibles étaient associées à un **score de symptômes d'asthme** plus élevé. Nos résultats confirment ceux de la seule étude qui se soit intéressée aux associations entre l'exposition aux moisissures visibles et le score de symptômes d'asthme en population générale portant sur 956 participants de l'étude ECRHS [210]. Il n'existe aucune étude entre l'odeur de moisi et le score de symptômes d'asthme. Dans notre étude, l'association entre l'odeur de moisi et de score de symptômes d'asthme était plus

marquée que celle entre moisissures visibles. Ce résultat est cohérent avec celui de Quansah *et al.* dans une revue systématique et une méta-analyse [211], qui montrait que l'odeur de moisi était l'indicateur d'exposition le plus fortement associé au développement de l'asthme. En effet la présence de l'odeur peut refléter une exposition à long terme car il faut un certain temps avant que la croissance fongique soit suffisante pour produire assez de composés chimiques pour être perçus comme une odeur. Pour la première fois, nous avons mis en évidence des associations entre la surface moisie et le score de symptômes d'asthme.

Afin d'identifier les études sur les associations entre l'exposition aux moisissures et **le contrôle de l'asthme**, j'ai utilisé les termes « mould\* » OR « mold\* » OR « fung\* » OR « damp\* » OR « microbial » AND « asthma » OR « respiratory health » dans le titre, et « Asthma Control Test » dans le titre ou le résumé, sans restriction de langue, et j'ai trouvé 7 articles originaux. Après exclusion des études sur la sensibilisation, sur les cytokines et uniquement chez les enfants, deux articles ont été retenus. L'une des deux études a évalué la contamination par les moisissures sur la base des espèces fongiques et l'autre sur les signes d'humidité dont les moisissures.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la présence d'odeur de moisi et un mauvais contrôle de l'asthme ce qui est cohérent avec les résultats de Jaakkola *et al.* [212]. Les auteurs n'avaient pas mis en évidence d'associations significatives entre l'odeur de moisi, les moisissures visibles et le contrôle de l'asthme, mais ils ont trouvé que les dégâts des eaux et l'humidité étaient associés à un mauvais contrôle de l'asthme [212]. Dans notre étude, nous avons observé une augmentation du risque de mauvais contrôle de l'asthme chez les participants ayant déclaré des moisissures visibles. Plusieurs raisons peuvent expliquer la différence de résultats observée entre notre étude et celle de Jaakkola *et al.*, comme la sélection de la population d'étude et la référence des groupes non exposés. Notre population d'étude était composée d'asthmatiques actuels, alors que celle de Jaakkola *et al.* était composée de participants ayant un asthme diagnostiqué par un médecin et bénéficiant

d'un droit spécial au remboursement des médicaments pour l'asthme de la part de l'Institut national finlandais d'assurance sociale et vivant dans le nord de la Finlande. Notre groupe de référence était constitué de personnes n'ayant pas de moisissures visibles, tandis que leur groupe de référence était constitué de personnes n'ayant pas déclaré de moisissures visibles, d'odeur de moisi, de signes d'humidité et de dégâts des eaux. L'association positive entre moisissures visibles et contrôle de l'asthme observée dans notre étude n'est pas totalement en cohérence avec celui de Segura-Medina et *al.* qui ont trouvé qu'une exposition à certaines moisissures en intérieur était associée à un mauvais contrôle de l'asthme chez les sujets masculins seulement. Les auteurs expliquent ces résultats, par le fait que les hommes ont une réponse IgE plus forte que les femmes après avoir été exposés à certaines moisissures, et qu'ils développent donc un asthme plus sévère [213]. Dans notre étude, l'association entre les moisissures visibles et le contrôle de l'asthme était plus marquée chez les participants vivant en appartement et chez les femmes. La différence de durée d'exposition entre les femmes et les hommes pourrait être l'une des explications possibles de ce résultat. Le risque d'avoir un mauvais contrôle de l'asthme était également plus marqué lorsque les moisissures étaient rapportées dans la chambre à coucher ou séjour, ce qui est tout à fait un résultat cohérent car on passe la plupart de notre temps dans ces pièces de vie. Nos résultats apportent des preuves supplémentaires concernant l'effet délétère de l'exposition aux moisissures sur le contrôle de l'asthme.

Afin d'identifier les études sur les associations entre l'exposition aux moisissures et **les phénotypes inflammatoires**, j'ai utilisé les termes « mould\* » OR « mold\* » OR « fung\* » OR « damp\* » OR « microbial » AND « asthma » OR « respiratory health » dans le titre, et « blood eosinophil\* » OR « blood neutrophil\* » dans le titre ou le résumé, sans restriction de langue, et j'ai trouvé 9 articles originaux. Après exclusion des études sur le microbiote fongique, sur les espèces fongiques, sur l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, et de celles menées uniquement chez les enfants, un article a été retenu.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'associations significatives entre l'odeur de moisi, les moisissures visibles et les phénotypes inflammatoires. Ce résultat est cohérent avec celui de Norbäck et *al.* [214] qui n'avaient pas mis en évidence d'associations significatives entre le nombre d'éosinophiles sanguins avec l'odeur de moisi et les moisissures visibles dans une étude cas-témoin. Si une réelle association existe, un manque de puissance dû au faible effectif de notre échantillon pour cette analyse pourrait expliquer en partie cette absence d'association significative.

## **6. DISCUSSION**

Dans ce chapitre, je vais discuter mes résultats, leur impact potentiel sur la clinique et la santé publique, et les perspectives de recherche qui en découlent.

### **6.1. Discussion générale des résultats**

Cette thèse avait pour objectif général d'identifier et de caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins de l'asthme, et d'étudier leur association avec l'exposition aux moisissures de l'air intérieur chez l'adulte en population générale.

Le premier axe de la thèse visait à identifier et à caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins, et à étudier leur évolution. Nous avons montré que ces phénotypes inflammatoires sanguins étaient associés à des expressions cliniques distinctes de l'asthme. Nous avons observé que 67% des asthmatiques avaient un asthme persistant au suivi, et que les participants avec un phénotype éosinophilique avaient un risque plus élevé d'avoir un asthme persistant que ceux avec un phénotype paucigranulocytaire. L'étude de l'évolution des phénotypes inflammatoires a montré que trois quarts des asthmatiques actuels avaient un phénotype stable. Les participants ayant un nombre de neutrophiles passant d'élevé à bas, de bas à élevé ou restant élevé entre l'inclusion et le suivi déclaraient plus souvent une bronchite chronique que ceux ayant un nombre de neutrophiles restant bas. Les participants ayant un nombre d'éosinophiles restant élevé déclaraient plus souvent une crise d'asthme et moins souvent de dyspnée que ceux ayant un nombre d'éosinophiles restant bas.

Le second axe de la thèse visait à décrire l'état de la contamination par les moisissures et à étudier leurs déterminants ainsi que leurs associations avec l'asthme et ses caractéristiques dont les phénotypes inflammatoires sanguins. Nous avons montré que plus d'un participant sur cinq déclaraient avoir des moisissures dans son logement en 2019 en France. Nous avons montré pour la première fois qu'avoir des difficultés de chauffage, avoir un dégât des eaux, ou un ratio occupant-surface élevé étaient positivement associés à la surface moisie. La présence d'un système de ventilation et

l'ouverture des fenêtres en hiver étaient quant à elles inversement associées à la surface moisie. Enfin, des associations positives entre les moisissures visibles et l'asthme actuel, le score de symptômes d'asthme ainsi que le contrôle de l'asthme ont été confirmées chez l'adulte en population générale. Pour la première fois, nous avons également mis en évidence des associations positives entre la surface moisie et l'asthme actuel et le score de symptômes d'asthme.

### **Forces et limites liées à l'étude**

Nos analyses s'appuient sur la plus grande cohorte Française en population générale CONSTANCES. Les **participants** inclus dans la cohorte CONSTANCES sont **tirés au sort** parmi les assurés du régime général de l'assurance maladie, base qui n'inclut pas les assurés affiliés au régime agricole et aux régimes spéciaux. Un problème de représentativité de la population ne peut donc être exclu. Néanmoins, les participants affiliés au régime général de la sécurité sociale représentent plus de 88 % de la population Française. Malgré l'absence de représentativité de certaines zones géographiques, le pourcentage de personnes vivant en zone rurale dans notre étude (18,5 %) était similaire au pourcentage national français (18,8 %) d'après les données de la Banque mondiale [215]. Cette sélection n'a vraisemblablement pas impacté les résultats que nous avons observés.

Des **questionnaires standardisés et validés** ont été utilisés pour identifier les participants asthmatiques et évaluer la contamination par les moisissures. L'approche par questionnaire est l'outil privilégié en épidémiologie, notamment dans de larges échantillons. Cependant, son utilisation est sujette à des biais de déclaration ou de mémoire. Dans la présente étude, l'asthme actuel est défini à partir de la déclaration par les participants d'une crise, de symptômes ou de prise de traitement au cours des 12 derniers mois, et cette définition avait une très bonne concordance (93 %) avec celle basée sur les réponses au questionnaire administré en face à face par le médecin. De plus, au moment où les participants ont rempli les questionnaires, ils ne connaissaient pas leurs phénotypes et n'étaient pas au courant des hypothèses de l'étude, minimisant

ainsi le risque de biais de classement différentiel. Concernant l'évaluation de la contamination par les moisissures, le questionnaire comportait des illustrations afin que les réponses des participants soient les plus standardisées possible, et un numéro vert a été mis à disposition des participants. Nous reconnaissons que l'exactitude de l'identification de la contamination par les moisissures faite par les participants ne peut être garantie, et que cela a pu conduire à une sous-estimation ou à une surestimation de l'exposition. Une étude précédente menée en Île-de-France a montré une bonne concordance concernant la présence d'odeur de moisi entre les déclarations des occupants et celles des inspecteurs, mais les occupants ont quelque peu sous-estimé la présence des moisissures visibles [200]. En effet, les petites taches peuvent être difficiles à identifier pour des yeux inexpérimentés, et les moisissures peuvent être cachées derrière des meubles ou sous des revêtements muraux. Les participants peuvent également être moins enclins à déclarer une surface moisie quand elle est importante. Nous estimons donc que les sous-estimations sont plus probables que les surestimations dans notre étude.

La **numération des globules blancs** a été réalisée dans différents laboratoires et les résultats ont été donnés en %. Les approximations lors de la transformation des résultats de % à cellules/mm<sup>3</sup> et la construction ensuite des phénotypes inflammatoires par l'application de seuils a pu éventuellement conduire à un biais de classement pour les participants ayant un nombre d'éosinophiles ou de neutrophiles recalculé proche de ces seuils. S'il existe, ce biais est vraisemblablement non différentiel car l'erreur est identique chez les exposés et les non exposés, engendrant une sous-estimation de l'association réelle et un manque de puissance statistique. Néanmoins, un tel biais n'explique pas les associations significatives que nous avons observées. Nous reconnaissons qu'un biais de confusion résiduel peut subsister même après les ajustements que nous avons réalisés. Pour prendre en compte d'autres facteurs de confusion potentiels comme le mode de vie ou des expositions environnementales qui sont partagés par les participants d'une même zone géographique, le CES a également

été inclus comme facteur d'ajustement dans nos analyses. Les résultats obtenus étaient cohérents, ce qui confirme la robustesse de ces derniers.

### **Phénotypes inflammatoires**

Pour la première fois en population générale, cette étude a permis de construire et d'étudier quatre phénotypes inflammatoires sanguins simultanément sans chevauchement entre eux, de manière identique à ce qui avait été réalisée précédemment en clinique par Simpson *et al.* [9] ou dans l'étude épidémiologique cas-témoin et familiale EGEA [11,12]. Le phénotype paucigranulocytaire était le plus courant, observé chez environ 50% des participants, en cohérence avec les résultats de la littérature, où le phénotype paucigranulocytaire concerne entre 31 et 47 % des asthmatiques [216]. Chez la grande majorité de ces asthmatiques, l'asthme est qualifié de « bénin » [217]. Dans notre étude, la distribution des phénotypes différait selon le sexe et l'âge. Les hommes présentaient la plus forte proportion de phénotype éosinophilique, ce qui pourrait être en partie expliqué par un âge de début d'asthme plus précoce chez les hommes que chez les femmes. Les femmes présentaient la plus forte proportion de phénotype neutrophilique, un résultat qui pourrait être lié à une différence de composition corporelle entre les hommes et les femmes, ces dernières ayant principalement du tissu adipeux sous-cutané qui sécrète davantage de leptine, une hormone impliquée dans l'inflammation neutrophilique [218]. La proportion de phénotype éosinophilique était la plus élevée chez les participants de moins de 40 ans, tandis que la proportion de phénotype neutrophilique était la plus élevée chez ceux âgés de 40 ans et plus. Ces résultats soulignent la complexité de l'asthme, dont l'expression et les caractéristiques peuvent considérablement évoluer au cours de la vie en raison, entre autres, des effets des hormones sexuelles, des facteurs professionnels ou environnementaux. Les expressions cliniques associées au phénotype neutrophilique étaient le réveil dû à une quinte de toux, la bronchite chronique et la dyspnée, qui sont des symptômes communs à la BPCO [219]. Une hypothèse pour expliquer ces résultats pourrait être que les expressions cliniques

associées au phénotype neutrophilique sont le résultat d'une évolution spécifique de l'asthme, peut-être vers une forme mixte asthme-BPCO ou vers la BPCO.

En conclusion, des différences cliniques ont été observées selon les phénotypes inflammatoires sanguins dans une grande cohorte en population générale, similaires à celles observées dans les études cas-témoins et les études cliniques. Ces résultats confirment que le phénotype paucigranulocytique est un phénotype d'intérêt et que l'utilisation du terme phénotype neutrophilique est appropriée. L'identification et la caractérisation des phénotypes basés sur les éosinophiles et les neutrophiles, deux cellules inflammatoires clés de l'asthme, pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients. En effet, les éosinophiles et les neutrophiles sanguins sont associés à différentes réponses immunitaires (Th2 et non-Th2, respectivement) [66], et ces réponses immunitaires sont à leur tour associées à des mécanismes physiopathologiques distincts qui pourraient expliquer en partie l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme.

### **Contamination par les moisissures**

Dans notre étude, des moisissures visibles ont été rapportées dans un logement sur cinq en France en 2019. La région Île-de-France était la région où les moisissures visibles étaient le plus souvent rapportées, probablement en partie en raison du vieillissement du parc de logement, de la forte densité d'occupation des logements et du pourcentage élevé d'appartements. En effet, dans notre étude, l'odeur de moisi et les moisissures visibles étaient déclarées plus fréquemment par les participants habitant dans des appartements. Nous avons trouvé pour la première fois des associations significatives entre les caractéristiques des logements et les comportements des occupants et la surface moisie. Concernant les caractéristiques des logements, nous avons observé que les dégâts des eaux et qu'un ratio occupant-surface élevé étaient associés à un risque plus élevé de moisissures visibles, et que plus les participants déclaraient de l'humidité, de la condensation, des taches d'humidité ou des dégâts des eaux, plus la surface moisie était importante. Plusieurs paramètres sont

connus pour favoriser la formation de moisissures, comme le taux élevé d'humidité relative de l'air ou la présence d'eau dans le bâtiment [154]. La présence humaine, de par la respiration et les activités domestiques telles que le lavage ou la cuisine, génère d'importantes quantités d'eau [200,220], ce qui peut expliquer en partie l'association positive que nous avons trouvée entre le ratio occupant-surface et la surface moisie. Nous avons trouvé une association positive entre les difficultés de chauffage et l'odeur de moisi et les moisissures visibles et les difficultés de chauffage étaient le déterminant le plus fortement associé à la surface moisie. Les difficultés de chauffage peuvent être le reflet de la précarité énergétique ou d'une mauvaise isolation du logement, et la précarité énergétique a été rapportée associée à une augmentation du risque de moisissures visibles et d'odeur de moisi [221]. Cette association peut s'expliquer en partie par un défaut d'isolation qui entraîne la présence de ponts thermiques (parois froides) qui sont le siège de condensation, créant ainsi des conditions favorables au développement de moisissures [17]. Une autre explication possible est que les personnes vivant dans des maisons plus froides peuvent se comporter différemment, par exemple en ouvrant moins souvent les fenêtres, surtout en hiver [222].

La présence d'un système de ventilation et l'aération par l'ouverture des fenêtres étaient associées à un risque plus faible de moisissures visibles, d'odeur de moisi, et de surface moisie importante. Ces résultats soulignent l'importance de renouveler l'air intérieur pour réduire l'humidité relative [223,224]. Le remplacement des fenêtres au cours des 12 derniers mois était également associé à un risque plus faible de contamination par les moisissures dans le logement et pourrait probablement s'expliquer en partie par l'obligation légale depuis 2017 en France d'installer des barrettes d'aération lors du changement de fenêtres [225].

En conclusion, nos résultats apportent une mise à jour récente de l'état de la contamination par les moisissures du parc de logement français, ainsi qu'une nouvelle connaissance sur les déterminants de la surface moisie. Ces éléments pourraient

servir de base solide pour encourager des actions concrètes visant à maîtriser/résoudre ce problème.

### **Moisissures et asthme**

Pour étudier les associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme, plusieurs définitions standardisées de l'asthme ont été utilisées telles que l'asthme actuel, le score de symptômes d'asthme et le contrôle de l'asthme. **L'asthme actuel** qui est l'une des définitions dichotomiques de l'asthme est couramment utilisée dans les études épidémiologiques, et des associations positives et significatives entre les moisissures visibles et l'asthme actuel ont été rapportées [201,209,226]. Etant donné que l'asthme est une maladie hétérogène et variable au cours du temps [227], et qu'il existe plusieurs définitions de l'asthme actuel, l'utilisation de cette définition dichotomique de l'asthme comporte des limites [48]. L'utilisation du **score de symptômes d'asthme** qui est un score continu, a pour avantage de prendre en compte le continuum de cette maladie [228]. Il permet d'augmenter la puissance des analyses pour mieux identifier les facteurs de risque de l'asthme dont l'exposition aux moisissures. En effet, nous avons observé une association positive mais non significative pour la surface moisie plus de 0,2 m<sup>2</sup> et l'asthme actuel tandis qu'avec le score de symptômes d'asthme, des associations positives et significatives ont été observées quelle que soit la surface moisie. De plus, en population générale, l'utilisation du score est très pertinente car il n'est pas affecté par les différentes méthodes de diagnostic d'asthme qui peuvent varier d'une région à l'autre puisqu'il permet d'étudier les symptômes respiratoires chez les participants ayant déclaré un asthme ou pas. A notre connaissance, il n'y avait qu'une seule étude ayant étudié le lien entre les moisissures visibles et le score de symptômes d'asthme [210] et nos résultats étaient cohérents. Pour la première fois, nous avons montré que l'odeur de moisi et la surface moisie étaient associées positivement et significativement au score de symptômes d'asthme, et l'odeur de moisi, les moisissures visibles et la surface moisie étaient associées à chacun des cinq symptômes respiratoires séparément.

Nous avons également étudié le **contrôle de l'asthme** chez les asthmatiques actuels. Comme mentionné précédemment, le contrôle de l'asthme est le principal objectif de sa prise en charge. L'utilisation de l'ACT permet d'évaluer le contrôle d'asthme au cours des quatre dernières semaines et incorpore différents aspects tels que les symptômes, l'impact et la perception de la maladie sur la vie quotidienne. Sa facilité d'utilisation permet de suivre les patients afin de détecter une modification de la maladie au cours du temps. Dans notre étude, la présence des moisissures visibles dans le logement était associée à un mauvais contrôle de l'asthme. L'association entre l'exposition aux moisissures et le contrôle de l'asthme a été très peu étudiée [212,213]. Nous n'avons pas mis en évidence une association significative entre la surface moisie et le score de symptômes d'asthme et probablement en partie par un manque de puissance. Dans notre étude, l'association entre les moisissures visibles et le contrôle de l'asthme étaient plus marquées chez les participants vivant en appartements et chez les femmes. Le risque d'avoir un mauvais contrôle de l'asthme était également plus marqué lorsque la présence de moisissures était rapportée dans les pièces de vie. Nos résultats apportent des preuves supplémentaires concernant l'effet délétère de l'exposition aux moisissures sur le contrôle de l'asthme.

Nous avons également étudié les associations entre l'exposition aux moisissures et les **phénotypes inflammatoires** chez les asthmatiques actuels. La surface moisie n'a pas pu être étudiée compte tenu du faible effectif de notre échantillon d'analyse. Aucune association significative n'a été observée entre l'odeur de moisi, les moisissures visibles et les phénotypes inflammatoires. Un manque de puissance ne peut être exclu.

## **6.2. Retombées en clinique et en santé publique**

Les résultats de cette thèse fournissent des arguments supplémentaires en faveur de l'existence d'un phénotype inflammatoire sanguin neutrophilique, et confirment que le phénotype paucigranulocytaire est un phénotype d'intérêt. La numération formule sanguine étant un examen réalisé en routine, le phénotypage inflammatoire systématique des asthmatiques selon ces quatre phénotypes pourrait être utile dans la médecine personnalisée afin de mieux adapter les traitements et améliorer la prise en charge des patients. Ces phénotypes sont également un déterminant de la persistance de l'asthme. Etant donné que les participants ayant un phénotype neutrophilique sont généralement réfractaires au traitement habituel de l'asthme, le phénotypage devrait être réalisé avant la mise en place du traitement. Le phénotype neutrophilique a des expressions cliniques semblables à ceux de la BPCO, leur diagnostic clinique et leur prise en charge restent un défi.

Les résultats de cette thèse soulignent la nécessité d'interventions et de politiques efficaces pour gérer et prévenir la contamination par les moisissures dans les logements afin de garantir des environnements intérieurs sains. La surface moisie devrait être prise en compte de manière plus systématique dans l'évaluation des logements, afin d'améliorer l'évaluation et la gestion de la contamination par les moisissures en France.

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence un effet seuil de la surface moisie sur la santé respiratoire, nos résultats montrent que la surface moisie, même de petite taille, était associée à un risque plus élevé d'avoir un asthme actuel ou avoir un d'asthme plus élevé. Ces résultats apportent des connaissances supplémentaires et complémentaires sur le rôle de l'exposition aux moisissures dans l'air intérieur dans l'asthme chez l'adulte. En considérant le nombre de logements concerné par cette contamination, il conviendrait de rechercher systématiquement une éventuelle exposition aux moisissures lors du suivi des patients asthmatiques. Bien que les moisissures soient plus fortement liées aux caractéristiques des bâtiments qu'aux habitudes des

occupants, il conviendrait non seulement de sensibiliser encore plus les professionnels du bâtiment afin que cette problématique soit prise en compte dans la conception et la construction des bâtiments, mais également de sensibiliser les occupants sur les facteurs de développement des moisissures et les risques encourus pour la santé respiratoire.

### **6.3. Perspectives**

Dans cette thèse, j'ai utilisé les éosinophiles et les neutrophiles sanguins pour identifier les phénotypes inflammatoires. Avec les éosinophiles et les neutrophiles, les basophiles ont également des fonctions initiatrices et effectrices dans l'allergie et l'inflammation. Les basophiles sont une source importante d'IL-4 et d'IL-13 et contribuent au développement de l'inflammation pulmonaire. Il serait intéressant d'affiner la caractérisation phénotypique inflammatoire des asthmatiques en prenant en compte simultanément ces trois granulocytes soit par une approche candidate basée sur des hypothèses a priori à partir de seuils pour les basophiles, soit par une approche non supervisée sans hypothèse a priori. J'ai trouvé que le phénotype paucigranulocytaire représentait plus de la moitié des asthmatiques adultes, un résultat rapporté dans de nombreuses études. Or ce phénotype sert souvent de phénotype de référence et il serait intéressant de réaliser des études pour mieux caractériser ce phénotype, et étudier son évolution. J'ai étudié l'évolution des phénotypes et trouvé que trois quarts des asthmatiques actuels à l'inclusion avaient un phénotype stable. Des données sur plusieurs suivis seraient nécessaires pour poursuivre l'étude de la stabilité des phénotypes dans le temps. J'ai étudié le lien entre l'exposition aux moisissures et les phénotypes inflammatoires mais, en raison de la pandémie de COVID-19, les CES ont fermé durant plusieurs mois, et tous les participants qui devraient être réinvités n'ont pas pu avoir un examen paraclinique. Des études avec des effectifs plus conséquents seraient nécessaires. Comme dit précédemment, les phénotypes peuvent se chevaucher et plusieurs phénotypes peuvent partager des mécanismes

physiopathologiques sous-jacents communs appelés « endotypes », qu'il serait particulièrement intéressant de caractériser. Un projet multidisciplinaire (MOLDASTH) coordonné par Rachel Nadif a récemment été mis en place dans la cohorte CONSTANCES : l'un des objectifs de ce projet est d'étudier les associations entre l'exposition aux moisissures de l'air intérieur et des endotypes d'asthme identifiés à partir de caractéristiques cliniques et des cytokines impliquées dans les voies Th2/non-Th2/Th17.

Comme mentionné dans la partie consacrée à l'état de l'art sur l'asthme au début de ce manuscrit (cf partie 2.1.5), de nombreux facteurs interviennent dans la survenue et l'activité de l'asthme, que ce soit des facteurs génétiques, sociaux, comportementaux et environnementaux. Actuellement, la recherche s'oriente vers l'étude de l'ensemble de ces facteurs de manière simultanée plutôt que de manière individuelle à travers l'étude de l'exposome. Cette approche consiste à intégrer la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis tout au long de la vie, via l'alimentation, la qualité de l'air, les comportements, l'état psychoaffectif ou la situation socioéconomique. Elle complète l'étude du génome en fournissant une description complète de l'historique de l'exposition tout au long de la vie. Il serait très intéressant d'étudier les associations entre l'exposome et les phénotypes inflammatoires sanguins. Ce type d'approches permettrait de mieux comprendre l'hétérogénéité de l'asthme.

Des caractéristiques du logement et des comportements des occupants étaient associés à l'odeur de moisi, aux moisissures visibles et à la surface moisie. Ces déterminants ont été étudiés séparément, et des profils de logements intégrant à la fois ces déterminants et les caractéristiques individuelles des occupants sont actuellement identifiés à l'aide de méthodes de clustering. Dans cette thèse, l'exposition aux moisissures a été évaluée par des mesures qualitatives ou semi-quantitatives portant sur la présence de moisissures visibles sans identification des espèces. Des mesures quantitatives ou qualitatives sur des espèces fongiques pourraient apporter des connaissances nouvelles sur la contamination par les

moisissures dans le logement et permettraient d'approfondir les connaissances sur l'effet de l'exposition aux moisissures sur l'asthme. Un projet multidisciplinaire (NEMod) coordonné par Emilie Frealle, praticien hospitalier au Centre hospitalier universitaire de Lille, va être mis en place dans CONSTANCES : l'un des objectifs est d'évaluer de manière qualitative et quantitative la contamination fongique de 2000 logements à l'aide de capteurs électrostatiques à poussières, déposés pendant quatre semaines dans les logements.

## 6.4. Conclusion générale

Le phénotypage de l'asthme permet de mieux comprendre l'hétérogénéité de cette maladie, de prévoir son évolution et donc de mieux traiter les patients. Dans cette thèse, quatre phénotypes inflammatoires ont été identifiés chez l'adulte en population générale, et ces phénotypes étaient associés à des expressions cliniques distinctes de l'asthme. Bien que l'accès à un environnement intérieur sain ait été reconnu par l'OMS comme un droit humain fondamental, nous avons trouvé qu'un logement sur cinq présentait des moisissures visibles en France. Des caractéristiques du logement et des comportements des occupants ont été associés à la surface moisie, l'absence de système de ventilation et les difficultés de chauffage étant les caractéristiques les plus fortement liées. L'exposition aux moisissures était associée à un risque accru d'asthme actuel, de mauvais contrôle de l'asthme et était associée à un score de symptômes d'asthme plus élevé. Ces résultats soulignent la nécessité de mettre en place des mesures préventives afin de réduire le risque de développement ou l'aggravation de l'asthme. Néanmoins, nous sommes conscients que certains déterminants sont fortement liés aux caractéristiques socio-économiques ce qui rend délicate la résolution de cette problématique, et nécessitera certainement l'implication de plusieurs acteurs et institutions d'horizons différents. La contamination par les moisissures reste une question prégnante d'une part en raison du changement climatique qui pourrait induire l'émergence de nouvelles espèces dont des espèces pathogènes dans de nouvelles régions, et d'autre part en raison des crises énergétiques actuelles et à venir. Ces bouleversements climatique et économique induiront probablement une augmentation de la proportion de personnes en situation de précarité énergétique, les caractéristiques physiques du bâti et les facteurs socio-économiques ajoutant une dimension complexe supplémentaire à cette problématique.

## 7. REFERENCES

1. Momtazmanesh S, Moghaddam SS, Ghamari SH, Rad EM, Rezaei N, Shobeiri P, et al. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *eClinicalMedicine*. mai 2023;59:101936.
2. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Rolland C, Aubert JP, Sellami R, et al. Prévalence et prise en charge de l'asthme de l'adulte en France en 2018 : enquête ASTHMAPOP. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 janv 2019;36:A7.
3. Delmas MC, Fuhrman C. L'asthme en France: synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2010;27(2):151-9.
4. Delmas MC, Bénézet L, Ribet C, Iwatsubo Y, Provost D, Varraso R, et al. Prévalence de l'asthme chez l'adulte en France, données de la cohorte Constances. *Revue des Maladies Respiratoires*. juin 2021;S0761842521002461.
5. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. mai 2012;18(5):716-25.
6. PHÉNOTYPE : Définition de PHÉNOTYPE [Internet]. [cité 31 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/ph%C3%A9notype>
7. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 27 janv 2018;391(10118):350-400.
8. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med*. janv 2016;22(1):3-9.
9. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61.
10. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. juill 2014;44(1):97-108.
11. Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, et al. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax*. 1 mai 2009;64(5):374-80.
12. Nadif R, Siroux V, Boudier A, le Moual N, Just J, Gormand F, et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J*. oct 2016;48(4):1040-51.

13. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2018;197(1):22-37.
14. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier MH, Aschard H, Boudier A, et al. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie: synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Revue des Maladies Respiratoires.* oct 2015;32(8):822-40.
15. Kirchner S, Arenes JF, Cochet C, Derbez M, Duboudin C, Elias P, et al. Indoor air quality in French housing. *Environnement, Risques & Santé.* 1 juill 2007;6(4):259-69.
16. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, Nadif R. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev.* 30 juin 2018;27(148):170137.
17. ANSES. Moisissures dans le bâti-Rapport d'expertise collective [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0016Ra.pdf>
18. Zhang Z, Reponen T, Hershey GKK. Fungal Exposure and Asthma: IgE and Non-IgE-Mediated Mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep.* nov 2016;16(12):86.
19. Viljoen M, Claassen N. Pathophysiological aspects of exposure to dampness-associated indoor mould and mycotoxins: A mini-overview. *Journal of Hazardous Materials Advances.* 1 févr 2023;9:100228.
20. Bartemes KR, Kita H. Innate and Adaptive Immune Responses to Fungi in the Airway. *J Allergy Clin Immunol.* août 2018;142(2):353-63.
21. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. T helper 17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2022;149(2):467-79.
22. Boinet T, Leroy-David C. L'asthme chez l'adulte. *Actual Pharm.* févr 2021;60(603):13-7.
23. Global INitiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
24. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal.* 1 janv 2008;31(1):143-78.
25. Broekema M, Timens W, Vonk JM, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, et al. Persisting remodeling and less airway wall eosinophil activation in complete remission of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2011;183(3):310-6.

26. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J.* 15 févr 2022;2101585.
27. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, De Jong CCM, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J.* nov 2021;58(5):2004173.
28. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med.* juill 2023;11(7):589.
29. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. 2014 [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>
30. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
31. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med.* 205(1):17-35.
32. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J, et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med.* juin 2012;106(6):820-8.
33. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2004;113(1):59-65.
34. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Karamzad N, Sullman MJM, Nejadghaderi SA, Taghizadieh A, et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life-Years Due to Asthma and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Chest.* févr 2022;161(2):318-29.
35. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Program GI for A (GINA). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy.* 2004;59(5):469-78.
36. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respiratory Research.* 23 juin 2023;24(1):169.

37. WHO Mortality Database-Asthma [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/asthma>
38. Roche N, Nadif R, Fabry-Vendrand C, Pillot L, Thabut G, Teissier C, et al. Asthma burden according to treatment steps in the French population-based cohort CONSTANCES. *Respiratory Medicine*. janv 2023;206:107057.
39. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, Morais-Almeida M, Robalo-Cordeiro C, Bugalho-Almeida A, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy*. 4 août 2014;4:24.
40. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 18 juin 2019;7:246.
41. Dutau G. [Asthma in infants and young children: definitions and epidemiology]. *Arch Pediatr*. août 2002;9 Suppl 3:344s-9s.
42. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJE, Van Aalderen WMC, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*. juill 2010;36(1):48-56.
43. Song WJ, Lee SH, Kang MG, Kim JY, Kim MY, Jo EJ, et al. Validation of the Korean version of the European Community Respiratory Health Survey screening questionnaire for use in epidemiologic studies for adult asthma. *Asia Pac Allergy*. janv 2015;5(1):25-31.
44. Alavinezhad A, Boskabady MH. The prevalence of asthma and related symptoms in Middle East countries. *Clin Respir J*. mars 2018;12(3):865-77.
45. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 déc 2007;120(6):1360-7.
46. Society ER. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *European Respiratory Journal*. 1 avr 1996;9(4):687-95.
47. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P, European Community Respiratory Health Study. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J*. juill 2005;26(1):28-35.
48. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C, et al. Asthma score: predictive ability and risk factors. *Allergy*. 2007;62(2):142-8.

49. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D, et al. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2009;34(4):834-42.
50. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2006;117(3):549-56.
51. Dumas O, Wiley AS, Quinot C, Varraso R, Zock JP, Henneberger PK, et al. Occupational exposure to disinfectants and asthma control in U.S. nurses. *Eur Respir J*. oct 2017;50(4):1700237.
52. Corrado A, Renda T, Polese G, Rossi A, SERENA (Studio ossERvazionale per il monitoraggio dell'asma non coNtrollato)/AIPO Study Group. Assessment of asthma control: the SERENA study. *Respir Med*. nov 2013;107(11):1659-66.
53. Dumas O, Bédard A, Marbac M, Sedki M, Temam S, Chanoine S, et al. Household Cleaning and Poor Asthma Control Among Elderly Women. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. juin 2021;9(6):2358-2365.e4.
54. 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.
55. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. mai 1994;7(5):954-60.
56. Nadif R, Saviouré M. Asthma: From one disease to endotypes. In: *Asthma in the 21st Century* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 oct 2023]. p. 1-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323854191000049>
57. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med*. nov 1947;3(5):601-6.
58. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 30 janv 1992;326(5):298-304.
59. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carriero V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. *Eur Respir Rev*. 30 juin 2023;32(168):220201.
60. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. janv 2004;10(1):44-50.
61. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 26 août 2006;368(9537):804-13.

62. Cunha F, Amaral R, Jacinto T, Sousa-Pinto B, Fonseca JA. A Systematic Review of Asthma Phenotypes Derived by Data-Driven Methods. *Diagnostics*. avr 2021;11(4):644.
63. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2009;180(5):388-95.
64. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2015;192(6):660-8.
65. Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and the attraction of eosinophils to the asthmatic lung. *Respir Res*. 2001;2(3):150-6.
66. Carr TF, Patel SB. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: Beyond severe asthma. In: *Asthma in the 21st Century* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 oct 2023]. p. 31-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323854191000050>
67. Poto R, Shamji M, Marone G, Durham SR, Scadding GW, Varricchi G. Neutrophil Extracellular Traps in Asthma: Friends or Foes? *Cells*. 7 nov 2022;11(21):3521.
68. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2012;185(6):612-9.
69. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2012;129(3 Suppl):S9-23.
70. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. sept 2015;46(3):688-96.
71. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13:11.
72. Wagener AH, Nijs SB de, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 1 févr 2015;70(2):115-20.
73. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2019;56(2):219-33.
74. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil

- thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* juill 2016;4(7):549-56.
75. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 29 oct 2016;388(10056):2115-27.
  76. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respiratory Medicine.* 1 mars 2019;149:16-22.
  77. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *New England Journal of Medicine.* 23 sept 2010;363(13):1211-21.
  78. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology.* sept 2015;5(Suppl 1):S11.
  79. Expertise collective de l'INSERM. Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Les Editio. Paris: Les Editions Inserm. 2001;
  80. Kim KW, Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* mars 2019;11(2):170-87.
  81. Rava M, Smit LAM, Nadif R. Gene-environment interactions in the study of asthma in the postgenomewide association studies era. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* févr 2015;15(1):70-8.
  82. Stubbs MA, Clark VL, Gibson PG, Yorke J, McDonald VM. Associations of symptoms of anxiety and depression with health-status, asthma control, dyspnoea, dysfunction breathing and obesity in people with severe asthma. *Respiratory Research.* 12 déc 2022;23(1):341.
  83. Loerbroks A, Ding H, Han W, Wang H, Wu JP, Yang L, et al. Work stress, family stress and asthma: a cross-sectional study among women in China. *Int Arch Occup Environ Health.* mai 2017;90(4):349-56.
  84. Hartmann B, Leucht V, Loerbroks A. Work stress, asthma control and asthma-specific quality of life: Initial evidence from a cross-sectional study. *J Asthma.* mars 2017;54(2):210-6.
  85. Busby J, Price D, Al-Lehebi R, Bosnic-Anticevich S, van Boven JFM, Emmanuel B, et al. Impact of Socioeconomic Status on Adult Patients with Asthma: A Population-Based Cohort Study from UK Primary Care. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1375-88.

86. Temam S. Déterminants sociaux et asthme : approche épidémiologique [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Saclay; 2017 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01821462>
87. Riviere S, Delmas MC, Iwatsubo Y. Asthme et caractéristiques socioprofessionnelles en France en 2012. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 mars 2018;35(3):287-94.
88. Bacon SL, Bouchard A, Loucks EB, Lavoie KL. Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respiratory Research*. 17 déc 2009;10(1):125.
89. Creese H, Lai E, Mason K, Schlüter DK, Saglani S, Taylor-Robinson D, et al. Disadvantage in early-life and persistent asthma in adolescents: a UK cohort study. *Thorax*. sept 2022;77(9):854-64.
90. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Antó JM, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *European Respiratory Journal*. 1 août 2015;46(2):364-74.
91. Leynaert B, Real FG, Idroze NS, Dharmage SC. Gender differences and sex-related hormonal factors in asthma. In: *Asthma in the 21st Century* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 oct 2023]. p. 63-86. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323854191000086>
92. Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. déc 2003;91(6):553-8.
93. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep*. juin 2015;15(6):28.
94. Chiarella SE, Cardet JC, Prakash YS. Sex, Cells, and Asthma. *Mayo Clin Proc*. juill 2021;96(7):1955-69.
95. Leynaert B, Litonjua AA. Do You Inquire About Hormonal Treatment in Female Patients Consulting for New Onset Asthma or Asthma Exacerbation? *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2023;11(8):2491-2.
96. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 31 déc 2021;30(162):210067.
97. Melgert BN, Postma DS. All men are created equal?: new leads in explaining sex differences in adult asthma. *Proc Am Thorac Soc*. déc 2009;6(8):724-7.

98. Guilleminault L. Asthme et obésité de l'adulte. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2022;16(1):89-97.
99. Bédard A, Li Z, Ait-hadad W, Camargo CA, Leynaert B, Pison C, et al. The Role of Nutritional Factors in Asthma: Challenges and Opportunities for Epidemiological Research. *Int J Environ Res Public Health*. 15 mars 2021;18(6):3013.
100. Varraso R, Camargo CA. Novel dietary risk factors for asthma. *Expert Rev Respir Med*. août 2019;13(8):695-8.
101. Peters U, Dixon A, Forno E. Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2018;141(4):1169-79.
102. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. avr 2014;1311(1):31-41.
103. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol*. juin 2005;6(6):537-9.
104. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2007;175(7):661-6.
105. Varraso R, Li Z, Bedard A, Camargo, Jr. CA. Diet and asthma. In: *Asthma in the 21st Century* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 oct 2023]. p. 87-134. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323854191000074>
106. Andrianasolo RM, Kesse-Guyot E, Adjibade M, Hercberg S, Galan P, Varraso R. Associations between dietary scores with asthma symptoms and asthma control in adults. *Eur Respir J*. juill 2018;52(1):1702572.
107. Andrianasolo RM, Julia C, Varraso R, Egnell M, Touvier M, Kesse-Guyot E, et al. Association between an individual dietary index based on the British Food Standard Agency Nutrient Profiling System and asthma symptoms. *Br J Nutr*. 14 juill 2019;122(1):63-70.
108. Guilleminault L, Williams EJ, Scott HA, Berthon BS, Jensen M, Wood LG. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? *Nutrients*. 8 nov 2017;9(11):1227.
109. Al-Zalabani AH, Noor Elahi I, Katib A, Alamri AG, Halawani A, Alsindi NM, et al. Association between soft drinks consumption and asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 14 oct 2019;9(10):e029046.
110. De Lima FF, Pinheiro DHA, Carvalho CRFD. Physical training in adults with asthma: An integrative approach on strategies, mechanisms, and benefits. *Front Rehabil Sci*. 17 févr 2023;4:1115352.

111. Jaakkola JJK, Aalto SAM, Hernberg S, Kiihamäki SP, Jaakkola MS. Regular exercise improves asthma control in adults: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 19 août 2019;9(1):12088.
112. Peiffer G, Underner M, Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme. *Revue de Pneumologie Clinique*. 1 juin 2018;74(3):133-44.
113. Kamga A, Rochefort-Morel C, Guen YL, Oukel H, Pipet A, Leroyer C. Asthma and smoking: A review. *Respir Med Res*. nov 2022;82:100916.
114. Tiotiu A, Ioan I, Wirth N, Romero-Fernandez R, González-Barcala FJ. The Impact of Tobacco Smoking on Adult Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. févr 2021;18(3):992.
115. Zheng XY, Orellano P, Lin HL, Jiang M, Guan WJ. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. mai 2021;150:106435.
116. Jacquemin B, Burte E, Savouré M, Heinrich J. Outdoor air pollution and asthma in a changing climate. In: *Asthma in the 21st Century* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 oct 2023]. p. 151-72. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323854191000116>
117. Seguel JM, Merrill R, Seguel D, Campagna AC. Indoor Air Quality. *Am J Lifestyle Med*. 2017;11(4):284-95.
118. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. avr 2010;10(2):114-20.
119. Dumas O, Le Moual N. Do chronic workplace irritant exposures cause asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. avr 2016;16(2):75-85.
120. Casas L, Dumas O, Le Moual N. Indoor air and respiratory health: Volatile organic compounds and cleaning products. In: *Asthma in the 21st Century* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 25 oct 2023]. p. 135-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323854191000025>
121. Dumas O, Le Moual N. Damaging effects of household cleaning products on the lungs. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 janv 2020;14(1):1-4.
122. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2003;167(5):787-97.

123. Pacheco Da Silva E, Sit G, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, et al. Household use of green and homemade cleaning products, wipe application mode, and asthma among French adults from the CONSTANCES cohort. *Indoor Air*. juill 2022;32(7):e13078.
124. Hamilton D. Understanding Mycotoxin-induced Illness: Part 1. *Altern Ther Health Med*. mai 2022;28(4):8-10.
125. CONTAMINATIONS FONGIQUES EN MILIEUX INTERIEURS, Groupe de travail « Moisissures dans l'habitat » - CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE [Internet]. 2006 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Contaminations\\_fongiques\\_en\\_milieus\\_interieurs.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Contaminations_fongiques_en_milieus_interieurs.pdf)
126. D'Orazio M. Materials prone to mould growth. In: *Toxicity of Building Materials* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 25 oct 2023]. p. 334-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780857091222500127>
127. The Aspergillus Website [Internet]. Aspergillus and Aspergillosis. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: [www.aspergillus.man.ac.uk](http://www.aspergillus.man.ac.uk)
128. Ginkel J, Hasselaar E. HOUSING CHARACTERISTICS PREDICTING MOULD GROWTH IN BATHROOMS. *Indoor Air*. 2005;6.
129. Cai J, Li B, Yu W, Yao Y, Wang L, Fan L. Household dampness and their associations with building characteristics and lifestyles: Repeated cross-sectional surveys in 2010 and 2019 in Chongqing, China. *Building and Environment*. oct 2020;183:107172.
130. Aspergillus fumigatus | INSPQ [Internet]. Institut national de santé publique du Québec. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/moisissures/fiches/aspergillus-fumigatus>
131. Adan OCG, Samson RA, éditeurs. *Fundamentals of mold growth in indoor environments and strategies for healthy living* [Internet]. Brill | Wageningen Academic; 2011 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://brill.com/view/title/68916>
132. Gravesen S. Microbiology on Indoor Air '99 – What is New and Interesting? An Overview of Selected Papers Presented in Edinburgh, August, 1999. *Indoor Air*. juin 2000;10(2):74-80.
133. UBA, Leitfaden zur Ursachensuche und Sanierung bei Schimmelpilzwachstum in Innenräumen Umweltbundesamt [Internet]. 2005 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur:

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/4219.pdf>

134. Tsongas GA, Riordan F. Minimum Conditions for Visible Mold Growth.
135. Guarnieri G, Olivieri B, Senna G, Vianello A. Relative Humidity and Its Impact on the Immune System and Infections. *Int J Mol Sci*. 29 mai 2023;24(11):9456.
136. Heseltine E, Rosen J, World Health Organization, éditeurs. WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Copenhagen: WHO; 2009. 228 p.
137. Bogomolova E, Kirtsideli I. Airborne fungi in four stations of the St. Petersburg Underground railway system. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 1 mars 2009;63(2):156-60.
138. Meklin T, Reponen T, McKinstry C, Cho SH, Grinshpun SA, Nevalainen A, et al. Comparison of mold concentrations quantified by MSQPCR in indoor and outdoor air sampled simultaneously. *Sci Total Environ*. 15 août 2007;382(1):130-4.
139. Jiang S, Chen Y, Han S, Lv L, Li L. Next-Generation Sequencing Applications for the Study of Fungal Pathogens. *Microorganisms*. 21 sept 2022;10(10):1882.
140. Salem-Bango Z, Price TK, Chan JL, Chandrasekaran S, Garner OB, Yang S. Fungal Whole-Genome Sequencing for Species Identification: From Test Development to Clinical Utilization. *J Fungi (Basel)*. 29 janv 2023;9(2):183.
141. Mendell MJ, Kumagai K. Observation-based metrics for residential dampness and mold with dose–response relationships to health: A review. *Indoor Air*. mai 2017;27(3):506-17.
142. Shorter C. Fungi in New Zealand homes: measurement, aerosolisation & association with children’s health, PhD, University of Otago. 2012.
143. New York City Department of Health & Mental Hygiene Bureau of Environmental & Occupational Disease Epidemiology. Guidelines on Assessment and Remediation of Fungi in Indoor Environments. Disponible sur: <https://www.nwhealth.org/pubs/NYC%20DOH%20Guidelines.pdf>
144. Canada H. Addressing moisture and mould in your home [Internet]. 2011 [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/addressing-moisture-mould-your-home.html>

145. Cho SH, Reponen T, LeMasters G, Levin L, Huang J, Meklin T, et al. Mold damage in homes and wheezing in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol.* oct 2006;97(4):539-45.
146. Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH, Levin L, Bernstein DI, Lockey JE, et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol.* févr 2009;102(2):131-7.
147. Healthy housing: raising standards, reducing inequalities. Geneva: World Health Organization; 2019 [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/healthy-housing>
148. Schaller A, Delmas C, De Blay F. Pathologies allergiques respiratoires liées aux moisissures de l'habitat. *Revue des Maladies Respiratoires.* sept 2019;36(7):889-901.
149. Du C, Li B, Yu W. Indoor mould exposure: Characteristics, influences and corresponding associations with built environment—A review. *Journal of Building Engineering.* mars 2021;35:101983.
150. Takuma T, Okada K, Yamagata A, Shimono N, Niki Y. Mold colonization of fiberglass insulation of the air distribution system: effects on patients with hematological malignancies. *Medical Mycology.* 1 févr 2011;49(2):150-6.
151. Norbäck D, Zock JP, Plana E, Heinrich J, Tischer C, Jacobsen Bertelsen R, et al. Building dampness and mold in European homes in relation to climate, building characteristics and socio-economic status: The European Community Respiratory Health Survey ECRHS II. *Indoor Air.* sept 2017;27(5):921-32.
152. WHO. Large Analysis and Review of European Housing and Health Status. Preliminary Overview. WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, 2007.
153. Haverinen-Shaughnessy U. Prevalence of dampness and mold in European housing stock - *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology.* *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology.* 1 sept 2012;22(5):461-7.
154. Ginestet S, Aschan-Leygonie C, Bayeux T, Keirsbulck M. Mould in indoor environments: The role of heating, ventilation and fuel poverty. A French perspective. *Building and Environment.* 1 févr 2020;169:106577.
155. Ramalho O, Le Ponner E, Ribéron J, Derbez M, Dasonville C, Mandin C. [Occurrence of visible molds in French schools and nurseries]. *Rev Mal Respir.* juin 2018;35(6):659-72.

156. Reboux G, Rocchi S, Laboissière A, Ammari H, Bochaton M, Gardin G, et al. Survey of 1012 moldy dwellings by culture fungal analysis: Threshold proposal for asthmatic patient management. *Indoor Air*. 1 janv 2019;29(1):5-16.
157. Rocchi S, Reboux G, Frossard V, Scherer E, Valot B, Laboissière A, et al. Microbiological characterization of 3193 French dwellings of Elfe cohort children. *Sci Total Environ*. 1 févr 2015;505:1026-35.
158. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2006;117(2):326-33.
159. Miller JD, McMullin DR. Fungal secondary metabolites as harmful indoor air contaminants: 10 years on. *Appl Microbiol Biotechnol*. déc 2014;98(24):9953-66.
160. Tiwary M, Samarasinghe AE. Initiation and Pathogenesis of Severe Asthma with Fungal Sensitization. *Cells*. 15 avr 2021;10(4):913.
161. Zhang Z, Biagini Myers JM, Brandt EB, Ryan PH, Lindsey M, Mintz-Cole RA, et al.  $\beta$ -Glucan exacerbates allergic asthma independent of fungal sensitization and promotes steroid-resistant TH2/TH17 responses. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2017;139(1):54-65.e8.
162. Li Z, Lu G, Meng G. Pathogenic Fungal Infection in the Lung. *Front Immunol*. 2019;10:1524.
163. Pène J, Chevalier S, Preisser L, Vénéreau E, Guilleux MH, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol*. 1 juin 2008;180(11):7423-30.
164. CONSTANCES Cohort: Scientific protocol. Disponible sur: [https://www.constances.fr/\\_assets/\\_pdf/Scientific-protocol-01-2015.pdf](https://www.constances.fr/_assets/_pdf/Scientific-protocol-01-2015.pdf) (accessed January 05, 2022)
165. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. déc 2015;30(12):1317-28.
166. Henny J, Nadif R, Got SL, Lemonnier S, Ozguler A, Ruiz F, et al. The CONSTANCES Cohort Biobank: An Open Tool for Research in Epidemiology and Prevention of Diseases. *Front Public Health*. 2020;8:605133.
167. Goldberg M, Carton M, Descatha A, Leclerc A, Roquelaure Y, Santin G, et al. CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup Environ Med*. janv 2017;74(1):66-71.

168. Une nouvelle carte des régions françaises — Géoconfluences [Internet]. 2015 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <http://geoconfluences.ens-lyon.fr/informations-scientifiques/dossiers-regionaux/la-france-des-territoires-en-mutation/articles-scientifiques/regions-francaises>
169. La France et son climat [Internet]. Météo-Contact. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.meteocontact.fr/climatologie/france/la-france-et-son-climat>
170. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 22 janv 2009;9:33.
171. Letellier N, Carrière I, Cadot E, Berkman L, Goldberg M, Zins M, et al. Individual and neighbourhood socioeconomic inequalities in cognitive impairment: cross-sectional findings from the French CONSTANCES cohort. *BMJ Open*. mars 2020;10(3):e033751.
172. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. Significance of Respiratory Symptoms and the Diagnosis of Chronic Bronchitis in a Working Population. *Br Med J*. 29 août 1959;2(5147):257-66.
173. van Dijk BCP, Svedsater H, Heddini A, Nelsen L, Balradj JS, Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review. *BMC Pulm Med*. 3 avr 2020;20:79.
174. Savouré M, Bousquet J, Burte E, Just J, Pin I, Siroux V, et al. Questionnaire as an alternative of skin prick tests to differentiate allergic from non-allergic rhinitis in epidemiological studies. *Allergy*. juill 2021;76(7):2291-4.
175. 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.
176. Fuhrman C. Qualité de la spirométrie dans la cohorte Constances et prévalence du trouble ventilatoire obstructif. :6.
177. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. MULTI-ETHNIC REFERENCE VALUES FOR SPIROMETRY FOR THE 3–95 YEAR AGE RANGE: THE GLOBAL LUNG FUNCTION 2012 EQUATIONS. *Eur Respir J*. déc 2012;40(6):1324-43.
178. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. [ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology]. *Ann Biol Clin (Paris)*. avr 2005;63(2):145-54.

179. Jourdan A, Kokonendji CC. Surdispersion et modèle binomial négatif généralisé. *Revue de Statistique Appliquée*. 2002;50(3):73-86.
180. Lee KJ, Carlin JB. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol*. 1 mars 2010;171(5):624-32.
181. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys* [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 1987 [cité 25 oct 2023]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470316696>
182. Kulinskaya E, Dollinger MB. An accurate test for homogeneity of odds ratios based on Cochran's Q-statistic. *BMC Med Res Methodol*. 10 juin 2015;15:49.
183. Haute Autorité de Santé. *Lecture critique de l'hémogramme: valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques*. SaintDenis La Plaine; 1997.
184. Caspard H, Tran TN, Ambrose C. Population-based evaluation of blood eosinophil counts and association with patient characteristics in US adults with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2018;141(2):AB103.
185. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 3 nov 2022;60(5):2102583.
186. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, Weersink EJ, Bel EH. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janv 2018;141(1):104-109.e3.
187. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol*. déc 2017;38(12):942-54.
188. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1999;160(5 Pt 1):1532-9.
189. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative Analysis of High-Resolution CT Scans in Severe Asthma. *CHEST*. 1 déc 2009;136(6):1521-8.
190. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 nov 2001;108(5):753-8.

191. Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*. déc 2007;132(6):1871-5.
192. Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Front Immunol*. 28 sept 2018;9:2220.
193. Green RH, Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax*. 1 août 2012;67(8):665-7.
194. Feng Y, Liu X, Wang Y, Du R, Mao H. Delineating asthma according to inflammation phenotypes with a focus on paucigranulocytic asthma. *Chinese Medical Journal*. 5 juill 2023;136(13):1513-22.
195. Deng K, Zhang X, Liu Y, Zhang L, Wang G, Feng M, et al. Heterogeneity of Paucigranulocytic Asthma: A Prospective Cohort Study with Hierarchical Cluster Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 1 juin 2021;9(6):2344-55.
196. Majewski S, Ciebada M, Domagala M, Kurmanowska Z, Gorski P. Short-Term Reproducibility of the Inflammatory Phenotype in Different Subgroups of Adult Asthma Cohort. *Mediators of Inflammation*. 4 mars 2015;2015:e419039.
197. Chen X, Corry DB, Li E. Mechanisms of allergy and adult asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. févr 2020;20(1):36-42.
198. Norbäck D, Zock JP, Plana E, Heinrich J, Svanes C, Sunyer J, et al. Mould and dampness in dwelling places, and onset of asthma: the population-based cohort ECRHS. *Occup Environ Med*. mai 2013;70(5):325-31.
199. Coulburn L, Miller W. Prevalence, Risk Factors and Impacts Related to Mould-Affected Housing: An Australian Integrative Review. *IJERPH*. 7 févr 2022;19(3):1854.
200. Host S, Grange D, Sommen C, Chatignoux E. L'enquête Esmha, pilote d'une étude épidémiologique en Ile-de-France. :141.
201. Zock JP, Jarvis D, Luczynska C, Sunyer J, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Housing characteristics, reported mold exposure, and asthma in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. août 2002;110(2):285-92.
202. Taptiklis P, Phipps R, Jones M, Douwes J. House characteristics and condition as determinants of visible mold and musty odor: Results from three New Zealand House Condition Surveys in 2005, 2010, and 2015. *Indoor Air*. mai 2021;31(3):832-47.

203. Eggleston PA. Environmental control for fungal allergen exposure. *Curr Allergy Asthma Rep.* sept 2003;3(5):424-9.
204. Airaksinen M, Olsson L, Kurnitski J, Hvidberg S. Highly insulated crawl spaces with controlled minimal ventilation – proof of concept by field measurements. Kurnitski J, Kalamees T, éditeurs. *E3S Web Conf.* 2020;172:07004.
205. Miranda ML, Galeano MAO, Hale B, Thomann WR. Crawl spaces as reservoirs for transmission of mold to the livable part of the home environment. *Rev Environ Health.* 2011;26(3):205-13.
206. Kurnitski J. Humidity control in outdoor-air-ventilated crawl spaces in cold climate by means of ventilation, ground covers and dehumidification. 2000;
207. Liu W, Huang C, Hu Y, Zou Z, Shen L, Sundell J. Associations of building characteristics and lifestyle behaviors with home dampness-related exposures in Shanghai dwellings. *Building and Environment.* 1 juin 2015;88:106-15.
208. Moses L, Morrissey K, Sharpe RA, Taylor T. Exposure to Indoor Mouldy Odour Increases the Risk of Asthma in Older Adults Living in Social Housing. *Int J Environ Res Public Health.* juill 2019;16(14):2600.
209. Mészáros D, Burgess J, Walters EH, Johns D, Markos J, Giles G, et al. Domestic airborne pollutants and asthma and respiratory symptoms in middle age. *Respirology.* 2014;19(3):411-8.
210. Tischer C, Zock JP, Valkonen M, Doekes G, Guerra S, Heederik D, et al. Predictors of microbial agents in dust and respiratory health in the Ecrhs. *BMC Pulm Med.* déc 2015;15(1):48.
211. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SAM, Jaakkola JJK. Residential Dampness and Molds and the Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 7 nov 2012;7(11):e47526.
212. Jaakkola MS, Hyrkäs-Palmu H, Jaakkola JJK. Residential Exposure to Dampness Is Related to Reduced Level of Asthma Control among Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 9 sept 2022;19(18):11338.
213. Segura-Medina P, Vargas MH, Aguilar-Romero JM, Arreola-Ramírez JL, Miguel-Reyes JL, Salas-Hernández J. Mold burden in house dust and its relationship with asthma control. *Respiratory Medicine.* 1 avr 2019;150:74-80.
214. Norbäck D, Björnsson E, Janson C, Palmgren U, Boman G. Current asthma and biochemical signs of inflammation in relation to building dampness in dwellings. *Int J Tuberc Lung Dis.* mai 1999;3(5):368-76.

215. Population rural (% de la population totale) | Data [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.RUR.TOTL.ZS?view=map>
216. Papaioannou AI, Fouka E, Ntontsi P, Stratakos G, Papiris S. Paucigranulocytic Asthma: Potential Pathogenetic Mechanisms, Clinical Features and Therapeutic Management. *Journal of Personalized Medicine*. mai 2022;12(5):850.
217. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P, Kostikas K, Papatheodorou G, Papathanassiou E, et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: Comparison with different sputum phenotypes. *Allergy*. 2017;72(11):1761-7.
218. Hsiao HP, Lin MC, Wu CC, Wang CC, Wang TN. Sex-Specific Asthma Phenotypes, Inflammatory Patterns, and Asthma Control in a Cluster Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. févr 2019;7(2):556-567.e15.
219. Yayan J, Rasche K. Asthma and COPD: Similarities and Differences in the Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2016;910:31-8.
220. Sharpe R, Thornton CR, Osborne NJ. Modifiable factors governing indoor fungal diversity and risk of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):631-41.
221. Sharpe RA, Thornton CR, Nikolaou V, Osborne NJ. Fuel poverty increases risk of mould contamination, regardless of adult risk perception & ventilation in social housing properties. *Environ Int*. juin 2015;79:115-29.
222. Howden-Chapman P, Saville-Smith K, Crane J, Wilson N. Risk factors for mold in housing: a national survey. *Indoor Air*. déc 2005;15(6):469-76.
223. Hägerhed-Engman L, Sigsgaard T, Samuelson I, Sundell J, Janson S, Bornehag CG. Low home ventilation rate in combination with moldy odor from the building structure increase the risk for allergic symptoms in children. *Indoor Air*. juin 2009;19(3):184-92.
224. Moreno-Rangel A, Sharpe T, McGill G, Musau F. Indoor Air Quality in Passivhaus Dwellings: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 1 juill 2020;17(13):4749.
225. Arrêté du 22 mars 2017 modifiant l'arrêté du 3 mai 2007 relatif aux caractéristiques thermiques et à la performance énergétique des bâtiments existants - Légifrance [Internet]. 2017 [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000034271645>

226. Kilpelainen M, Terho E, Helenius H, Koskenvuo M. Home dampness, current allergic diseases, and respiratory infections among young adults. *Thorax*. juin 2001;56(6):462-7.
227. WinklerPrins V, van den Nieuwenhof L, van den Hoogen H, Bor H, van Weel C. The Natural History of Asthma in a Primary Care Cohort. *Ann Fam Med*. mars 2004;2(2):110-5.
228. Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, Aguilera I, Bouso L, Briggs D, et al. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2009;34(4):834-42.

## 8. ANNEXES

### 8.1. Questionnaires sur la santé respiratoire et le logement

#### Annexe 1 : Questionnaire mode de vie à l'inclusion - volet santé respiratoire

##### V. SANTÉ RESPIRATOIRE

22. Dans l'ensemble, depuis 10 ans, pensez-vous que l'état de vos bronches et de votre respiration (en dehors de l'âge) :

- <sub>1</sub> N'a pas changé      <sub>2</sub> S'est amélioré      <sub>3</sub> S'est détérioré

23. Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui :

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

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

- Avez-vous eu ces sifflements alors que vous n'étiez pas enrhumé(e) ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

24. Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

25. Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

26. Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

27. Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

28. Avez-vous été réveillé(e) par une quinte de toux, à un moment quelconque, au cours des 12 derniers mois ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

29. Toussez-vous habituellement en vous levant, en hiver ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, tousez-vous comme cela presque tous les jours pendant trois mois de suite chaque année ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

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

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, tousez-vous comme cela presque tous les jours pendant trois mois de suite chaque année ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

31. Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant trois mois de suite chaque année ?

- <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non



\* M V I 0 3 1 0 \*

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

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant **trois mois de suite** chaque année ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

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

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, êtes-vous essoufflé(e) quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, vous arrive-t-il de vous arrêter pour reprendre haleine quand vous marchez à votre propre allure en terrain plat ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

34. Avez-vous déjà eu des crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

35. Avez-vous déjà eu de l'asthme ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui :

• Cela a-t-il été confirmé par un médecin ?      <sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

• A quel âge avez-vous eu votre **première** crise d'asthme ?        ans

• A quel âge avez-vous eu votre **dernière** crise d'asthme ?        ans

• Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des **12 derniers mois** ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

• Prenez-vous **actuellement** des médicaments contre l'asthme ?  
(y compris produits inhalés, aérosols, comprimés...)

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

36. Avez-vous déjà eu des allergies nasales, y compris le rhume des foins ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

37. Avez-vous déjà eu des problèmes d'éternuements, nez qui coule ou nez bouché quand vous n'étiez pas enrhumé(e) et n'aviez pas la grippe ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

➔ Si oui :

• Avez-vous les yeux qui piquaient ou qui pleuraient quand vous aviez ces problèmes de nez ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

• Avez-vous eu ces problèmes de nez dans les **12 derniers mois** ?

<sub>1</sub> Oui      <sub>2</sub> Non

## Annexe 2 : Questionnaire de suivi annuel de 2019 - volet caractéristiques du logement



### VI. CARACTÉRISTIQUES DU LOGEMENT ET UTILISATION DE PRODUITS MÉNAGERS

Les questions 43 à 62 portent sur le logement dans lequel vous résidez le plus souvent.

43. Habitez-vous dans votre logement depuis au moins un an ? <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

44. Vous logez dans :

<sub>1</sub> Une maison

<sub>2</sub> Un appartement (y compris loft, duplex...) dans un immeuble

➔ Si oui, à quel étage ?

<sub>3</sub> Autre (bâtiment industriel réhabilité, péniche, caravane, mobil home...)

45. Quelle est la surface en m<sup>2</sup> (mètres carrés) de votre logement ?  m<sup>2</sup> <sub>1</sub> Je ne sais pas

46. À part vous-même, combien de personnes vivent actuellement dans le même logement que vous ?

47. Votre logement ou votre immeuble a-t-il :

▪ Des caves ou un sous-sol : <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, arrive-t-il parfois que de l'eau stagne sur le sol ? <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

➔ Si oui, cela s'est-il produit au cours des 12 derniers mois ? <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

▪ Un vide-sanitaire : <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>3</sub> Je ne sais pas

48. Les critiques suivantes s'appliquent-elles à votre logement ?

▪ Difficile ou trop coûteux à bien chauffer <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

▪ Odeur de moisi <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

▪ Sensation d'humidité <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

▪ Condensation (buée) sur les fenêtres ou les murs <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

▪ Taches d'humidité sur les murs <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

➔ Si oui :

• Dans quelle(s) pièce(s) :

<sub>1</sub> Salle de bain <sub>1</sub> Cuisine <sub>1</sub> Séjour <sub>1</sub> Votre chambre à coucher

<sub>1</sub> Une autre chambre <sub>1</sub> Sous-sol <sub>1</sub> Grenier <sub>1</sub> Autres pièces

• S'agit-il de taches dues à de l'humidité qui remonte du sol, visibles en bas des murs de pièces situées au rez-de-chaussée ?

<sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>3</sub> Je n'ai pas de pièce en rez-de-chaussée

49. Les fenêtres de votre logement ont-elles été changées au cours des 12 derniers mois ?

<sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>3</sub> Je ne sais pas

50. Votre logement dispose-t-il d'un système de ventilation (ventilation mécanique contrôlée (VMC), barrettes de ventilation sur les fenêtres, bouche de ventilation naturelle...) ?

<sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>3</sub> Je ne sais pas

➔ Si oui, est-il obstrué ? <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>3</sub> Je ne sais pas

51. Aérez-vous votre logement en ouvrant les fenêtres ? <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

➤ Si oui, combien de temps par jour en moyenne ?

• En été : <sub>1</sub> Jamais <sub>2</sub> Moins de 10 min <sub>3</sub> Plus de 10 min

• En hiver : <sub>1</sub> Jamais <sub>2</sub> Moins de 10 min <sub>3</sub> Plus de 10 min

52. Votre logement a-t-il déjà subi un dégât des eaux, par exemple à la suite de canalisations cassées, fuites ou inondations ?

<sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non <sub>3</sub> Je ne sais pas

➤ Si oui et concernant le dernier dégât :

• Est-il résolu ? <sub>1</sub> Oui <sub>2</sub> Non

• Combien de temps ce dégât des eaux a-t-il duré ?

<sub>1</sub> Moins d'1 mois <sub>2</sub> De 1 mois à 3 mois <sub>3</sub> De 4 mois à 6 mois <sub>4</sub> De 7 mois à 12 mois <sub>5</sub> Plus de 12 mois

53. La question suivante porte sur la présence de moisissures sur une surface quelconque (nourriture exclue) à l'intérieur de différentes pièces de votre logement. Si vous n'avez observé aucune moisissure, indiquez-le dans la 1<sup>ère</sup> colonne. Si vous en avez observé, évaluez leur surface en vous aidant des références illustrées ci-dessous, et indiquez depuis combien de temps elles sont visibles.

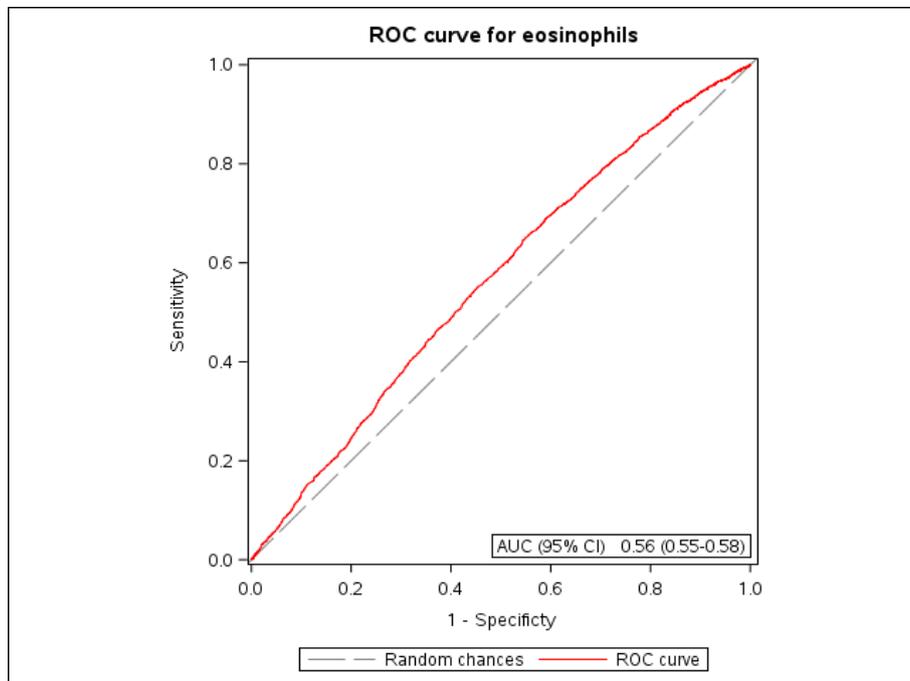


	Aucune moisissure	« Surface moisie »					« Visible depuis »		
		Petites taches (sur les joints ou les fenêtres)	Taches de moins de 200 cm² sur les murs	Taches de 200 cm² à 1 m² sur les murs	Tache de 1 m² à 3 m² sur les murs	Taches de plus de 3 m² sur les murs	Moins de 3 mois	De 3 à 6 mois	Plus de 6 mois
Salle de bain	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
Cuisine	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
Salle de séjour	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
Votre chambre à coucher	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
Une autre pièce	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

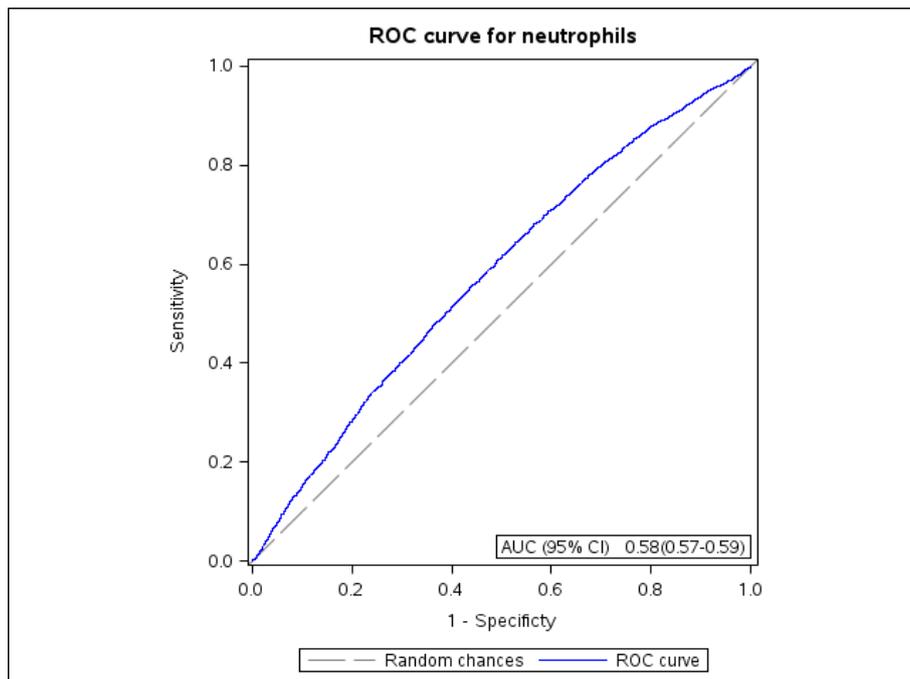
## 8.2. Résultats complémentaires Objectif 1a

**Annexe 3** : Courbes ROC pour la détermination des valeurs seuils optimales

Courbe ROC pour la détermination de la valeur seuil pour les éosinophiles



Courbe ROC pour la détermination de la valeur seuil pour les neutrophiles



**Annexe 4** : Comparaison entre les asthmatiques actuels inclus et non inclus dans les analyses principales de l'objectif 1a

	<b>Asthmatiques actuels inclus (n= 15 019)</b>	<b>Asthmatiques actuels exclus (n= 3 253)</b>	<b>p</b>
<b>Age, an, moyenne ± ET</b>	44,3 ± 13,7	43,0 ± 13,4	<0,0001
<b>Sexe, femmes, n (%)</b>	8 483 (56,5)	1 829 (56,2)	0,79
<b>Statut tabagique, n (%)</b>	(n=14 512)	(n=3 155)	
Non-fumeur	6 541 (45,1)	1 288 (40,8)	<0,0001
Ex-fumeur	4 779 (32,9)	915 (29,0)	
Fumeur actuel	3 192 (22,0)	952 (30,2)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), %</b>	(n=14 573)	(n=2 704)	
<18,5	378 (2,6)	91 (3,4)	0,04
[18,5-25[	7 196 (49,4)	1 357 (50,2)	
[25-30[	4 602 (31,6)	801 (29,6)	
≥30	2 396 (16,4)	455 (16,8)	
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>	(n=14 798)	(n=3 201)	
<Bac	3 512 (23,7)	737 (23,0)	<0,0001
Bac	2 523 (17,1)	497 (15,5)	
Bac +2/+3	4 105 (27,7)	811 (25,4)	
> Bac +3	4 658 (31,5)	3 407 (36,1)	
<b>Age de début de l'asthme, an, moyenne ± ET</b>	17,8 ± 15,2	17,4 ± 14,9	0,21
<b>Score de symptômes d'asthme, n (%)</b>	(n=14 093)	(n=3 052)	
0	2 057 (14,6)	423 (13,9)	0,56
1	4 786 (34,0)	1 079 (35,4)	
2	3 230 (22,9)	674 (22,1)	
3	1 892 (13,4)	425 (13,9)	
4	1 218 (8,6)	254 (8,3)	
5	910 (6,5)	197 (6,5)	
<b>Crise d'asthme, n (%)</b>	5 318 (38,1)	1 114 (36,7)	0,16
<b>Symptômes nocturnes dans les 12 derniers mois, n (%)</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	6 471 (43,7)	1 388 (43,3)	0,67
Réveil dû à un essoufflement	2 241 (15,2)	484 (15,2)	0,95
Réveil dû à une quinte de toux	6 052 (40,9)	4 286 (40,0)	0,38
<b>Bronchite chronique, n (%)</b>	1 103 (7,3)	303 (9,9)	0,0002
<b>Dyspnée stade 3, n (%)</b>	3 259 (23,0)	734 (24,0)	0,24
<b>Traitement de l'asthme, n (%)</b>	6 956 (47,9)	1 420 (45,4)	0,01

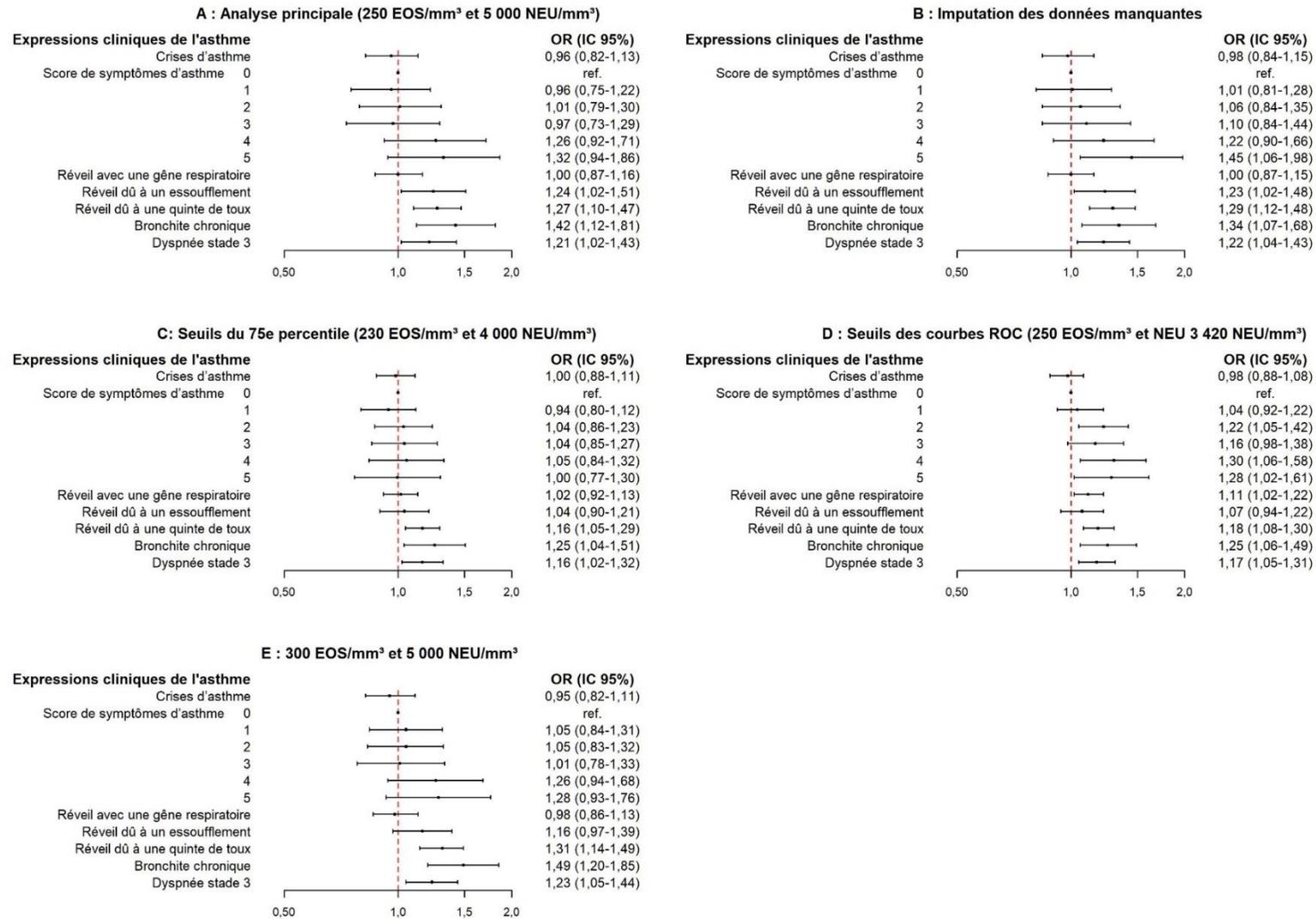
ET : Ecart type. IMC : Indice de masse corporelle

**Annexe 5** : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et les phénotypes inflammatoires avec un ajustement supplémentaire sur le CES

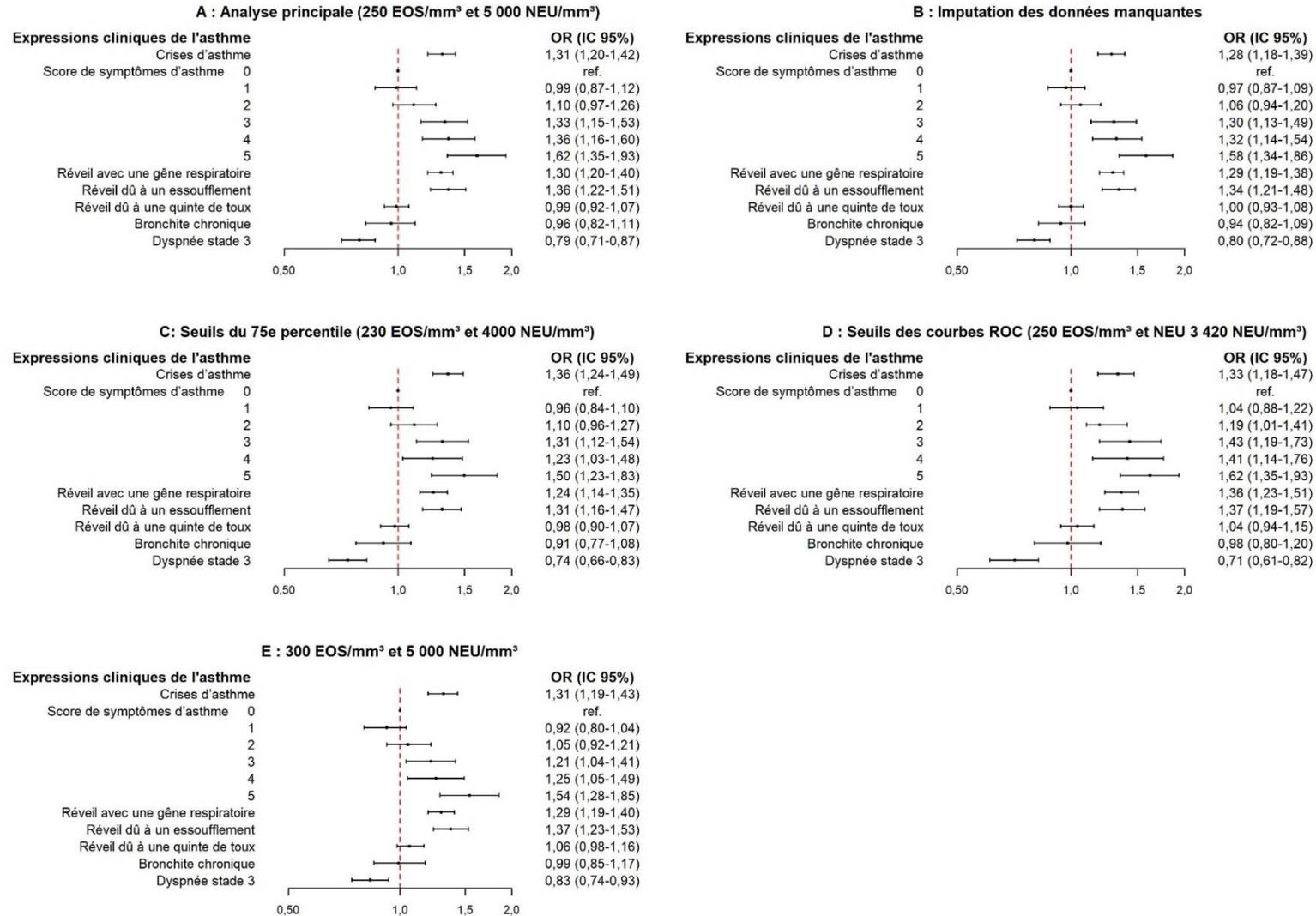
<b>Tous (n=15 019)</b>	<b>Neutrophilique n=966 (6%)*</b>	<b>Eosinophilique n=4 929 (33%)*</b>	<b>Mixte n=555 (4%)*</b>
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Crise d'asthme</b>	0,96 (0,81-1,13)	1,31 (1,21-1,43)	1,25 (1,02-1,53)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
0	réf.	réf.	réf.
1	0,95 (0,74-1,21)	0,99 (0,88-1,12)	1,49 (1,05-2,10)
2	1,01 (0,79-1,30)	1,12 (0,98-1,27)	1,46 (1,02-2,09)
3	0,96 (0,72-1,28)	1,34 (1,16-1,55)	1,86 (1,27-2,71)
4	1,22 (0,89-1,66)	1,39 (1,18-1,63)	2,09 (1,40-3,14)
5	1,26 (0,90-1,78)	1,65 (1,38-1,98)	1,66 (1,04-2,64)
	(p de tendance=0,07)	(p de tendance<0,0001)	(p de tendance =0,0001)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,00 (0,86-1,16)	1,30 (1,21-1,41)	1,20 (0,99-1,45)
Réveil dû à un essoufflement	1,22 (1,00-1,49)	1,37 (1,23-1,52)	1,22 (0,96-1,57)
Réveil dû à une quinte de toux	1,27 (1,10-1,47)	0,99 (0,92-1,07)	1,24 (1,03-1,49)
<b>Bronchite chronique</b>	1,42 (1,12-1,80)	0,96 (0,83-1,14)	1,26 (0,93-1,72)
<b>Dyspnée stade 3†</b>	1,20 (1,01-1,42)	0,79 (0,71-0,88)	0,93 (0,74-1,17)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique (non-fumeur / ex-fumeur / fumeur), l'indice de masse corporelle, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation, l'indice français de désavantage sociale et le CES.

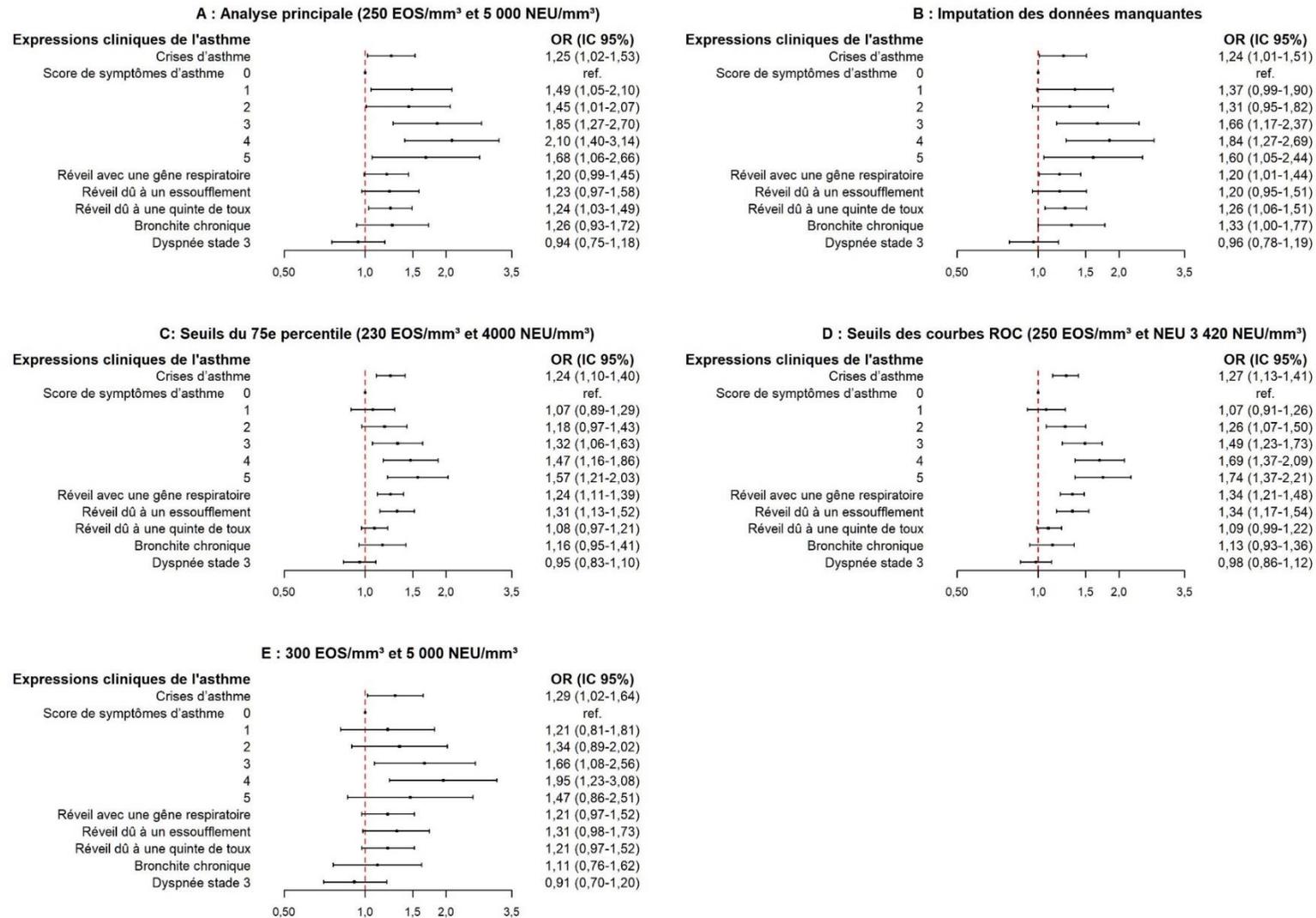
## Annexe 6 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et le phénotype neutrophilique chez les 15 019 asthmatiques actuels



## Annexe 7 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et le phénotype éosinophilique chez les 15 019 asthmatiques actuels



## Annexe 8 : Associations entre les expressions cliniques de l'asthme et le phénotype mixte chez les 15 019 asthmatiques actuels



**Annexe 9** : Associations entre expressions cliniques de l'asthme et phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques actuels défini par l'auto-questionnaire et ayant une somme de composants leucocytaires égale à 100% (n=14 299)

<b>paucigranulocytique, réf. n=8 168 (57%)</b>	<b>Neutrophilique n=913 (6%)</b>	<b>Eosinophilique n=4,698 (33%)</b>	<b>Mixte n=520 (4%)</b>
	<b>OR (IC 95%)*</b>	<b>OR (IC 95%)*</b>	<b>OR (IC 95%)*</b>
<b>Crise d'asthme</b>	0,97 (0,82-1,15)	1,29 (1,19-1,41)	1,27 (1,03-1,57)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
<b>0</b>	réf.	réf.	réf.
<b>1</b>	0,92 (0,72-1,18)	1,00 (0,88-1,13)	1,42 (0,99-2,02)
<b>2</b>	0,99 (0,76-1,27)	1,12 (0,98-1,28)	1,40 (0,97-2,01)
<b>3</b>	0,93 (0,69-1,25)	1,32 (1,14-1,53)	1,73 (1,17-2,54)
<b>4</b>	1,36 (0,92-2,47)	1,37 (1,16-1,62)	1,95 (1,29-2,95)
<b>5</b>	1,36 (0,97-1,92)	1,62 (1,35-1,95)	1,53 (0,95-2,46)
	(p de tendance =0,03)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance =0,006)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,01 (0,88-1,18)	1,30 (1,20-1,40)	1,19 (0,98-1,44)
Réveil dû à un essoufflement	1,27 (1,04-1,55)	1,35 (1,22-1,51)	1,20 (0,93-1,51)
Réveil dû à une quinte de toux	1,26 (1,08-1,46)	0,99 (0,92-1,08)	1,28 (1,06-1,55)
<b>Bronchite chronique</b>	1,32 (1,03-1,70)	0,94 (0,80-1,09)	1,27 (0,93-1,75)
<b>Dyspnée stade 3</b>	1,19 (0,99-1,42)	0,78 (0,70-0,87)	0,89 (0,71-1,13)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe et le tabagisme, l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDep.

**Annexe 10** : Associations entre expressions cliniques de l'asthme et phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques définis à partir de l'auto-questionnaire et du questionnaire administré par le médecin et ayant une somme de composants leucocytaires comprise entre 99% et 101% (n=10 560)

<b>paucigranulocytaire, réf. n=5 770 (55%)</b>	<b>Neutrophilique n=666 (6%)</b>	<b>Eosinophilique n=3,718 (35%)</b>	<b>Mixte n=406 (4%)</b>
	<b>OR (IC 95%)*</b>	<b>OR (IC 95%)*</b>	<b>OR (IC 95%)*</b>
<b>Crise d'asthme</b>	0,87 (0,71-1,05)	1,25 (1,14-1,38)	1,22 (0,97-1,54)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>			
<b>0</b>	réf.	réf.	réf.
<b>1</b>	0,90 (0,67-1,19)	0,98 (0,85-1,14)	1,31 (0,87-1,98)
<b>2</b>	0,90 (0,67-1,22)	1,07 (0,92-1,24)	1,45 (0,92-2,19)
<b>3</b>	0,88 (0,62-1,24)	1,30 (1,10-1,53)	1,75 (1,13-2,70)
<b>4</b>	1,09 (0,75-1,57)	1,41 (1,17-1,70)	2,06 (1,30-3,25)
<b>5</b>	1,10 (0,74-1,64)	1,65 (1,35-2,02)	1,57 (0,93-2,65)
	(p de tendance =0,48)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance =0,003)
<b>Symptômes nocturnes</b>			
Réveil avec une gêne respiratoire	0,96 (0,80-1,15)	1,30 (1,19-1,42)	1,26 (1,01-1,56)
Réveil dû à un essoufflement	1,23 (0,97-1,54)	1,37 (1,21-1,54)	1,32 (1,00-1,73)
Réveil dû à une quinte de toux	1,15 (0,97-1,38)	0,99 (0,90-1,08)	1,27 (1,03-1,58)
<b>Bronchite chronique</b>	1,33 (0,98-1,79)	1,03 (0,87-1,23)	1,38 (0,96-1,97)
<b>Dyspnée stade 3</b>	1,23 (1,01-1,51)	0,83 (0,73-0,93)	1,03 (0,79-1,33)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe et le tabagisme, l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDep.

**Annexe 11** : Associations entre expressions cliniques de l'asthme et phénotypes inflammatoires stratifiés selon l'âge avec le modèle principal chez les 15 019 asthmatiques actuels

Phénotypes inflammatoires (n=15 019)	< 40 ans (n=6 215)			≥ 40 ans (n=8 804)		
	Neutrophilique n=362 (6%) OR (IC 95%)*	Eosinophilique n=2 174 (35%) OR (IC 95%)*	Mixte n=257 (4%) OR (IC 95%)*	Neutrophilique n=604 (7%) OR (IC 95%)*	Eosinophilique n=2 755 (31%) OR (IC 95%)*	Mixte n=298 (3%) OR (IC 95%)*
<b>Crise d'asthme</b>	0,94 (0,72-1,22)	1,35 (1,18-1,53)	1,35 (0,99-1,82)	0,96 (0,78-1,19)	1,28 (1,15-1,43)	1,17 (0,89-1,55)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>						
0	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
1	1,07 (0,70-1,63)	1,10 (0,90-1,34)	1,48 (0,88-2,49)	0,90 (0,67-1,22)	0,93 (0,79-1,09)	1,48 (0,93-2,35)
2	1,21 (0,78-1,86)	1,31 (1,07-1,62)	1,13 (0,65-1,97)	0,90 (0,66-1,23)	0,98 (0,83-1,16)	1,76 (1,10-2,81)
3	1,06 (0,65-1,72)	1,51 (1,21-1,89)	1,61 (0,92-2,83)	0,92 (0,64-1,32)	1,24 (1,02-1,49)	2,08 (1,26-3,46)
4	1,35 (0,80-2,26)	1,60 (1,24-2,06)	1,94 (1,06-3,53)	1,20 (0,81-1,77)	1,22 (0,98-1,52)	2,24 (1,30-3,87)
5	1,36 (0,74-2,51)	2,01 (1,50-2,68)	1,78 (0,88-3,57)	1,26 (0,84-1,90)	1,43 (1,14-1,80)	1,64 (0,88-3,06)
	(p de tendance =0,22)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance =0,04)	(p de tendance =0,2)	(p de tendance <0,0001)	(p de tendance =0,01)
<b>Symptômes nocturnes</b>						
Réveil avec une gêne respiratoire	1,03 (0,84-1,35)	1,44 (1,28-1,62)	1,21 (0,92-1,59)	0,96 (0,79-1,15)	1,19 (1,08-1,32)	1,23 (0,95-1,59)
Réveil dû à un essoufflement	1,38 (1,01-1,89)	1,50 (1,28-1,75)	1,42 (0,99-2,02)	1,15 (0,89-1,48)	1,27 (1,10-1,46)	1,12 (0,80-1,58)
Réveil dû à une quinte de toux	1,26 (0,99-1,59)	0,92 (0,82-1,04)	1,10 (0,83-1,44)	1,27 (1,05-1,63)	1,05 (0,94-1,16)	1,39 (1,07-1,79)
<b>Bronchite chronique</b>	1,08 (0,69-1,70)	0,92 (0,73-1,17)	1,15 (0,70-1,88)	1,63 (1,22-2,17)	0,98 (0,81-1,19)	1,36 (0,91-2,02)
<b>Dyspnée stade 3</b>	1,05 (0,79-1,39)	0,74 (0,62-0,87)	0,78 (0,55-1,11)	1,35 (1,09-1,67)	0,82 (0,72-0,94)	1,10 (0,81-1,48)

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe et le tabagisme (non-fumeur / ex-fumeur / fumeur), l'IMC, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et le FDep.

**Annexe 12 : Année de réinvitation des participants en fonction de leur année d'inclusion**



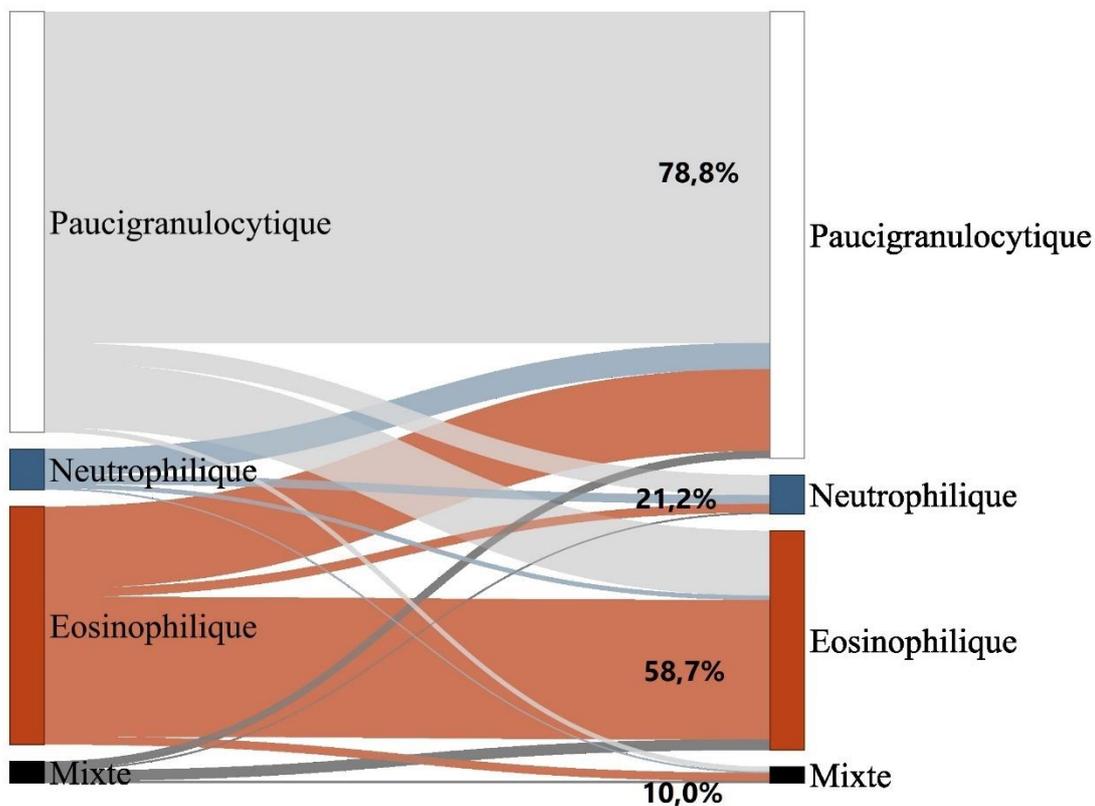
**Annexe 13** : Associations entre expressions cliniques de l'asthme et phénotypes inflammatoires à la réinvitation avec un ajustement supplémentaire sur le centre

<b>Tous (n=2 384)</b>	<b>Neutrophilique n=111 (5%)*</b>	<b>Eosinophilique n=796 (33%)*</b>	<b>Mixte n=77 (3%)*</b>
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Crise d'asthme	0,51 (0,31-0,84)	1,40 (1,14-1,71)	0,76 (0,42-1,37)
Score de symptômes d'asthme			
0	réf.	réf.	réf.
1	1,89 (0,94-3,77)	1,09 (0,83-1,44)	1,06 (0,51-2,18)
2	1,54 (0,72-3,26)	1,40 (1,04-1,87)	1,07 (0,49-2,36)
3	1,71 (0,75-3,89)	1,04 (0,73-1,49)	0,59 (0,20-1,74)
4	1,07 (0,33-3,51)	1,65 (1,10-2,50)	0,54 (0,12-2,52)
5	2,51 (0,81-7,80)	1,71 (1,00-2,92)	2,04 (0,60-6,98)
	P de tendance =0,23	P de tendance =0,02	P de tendance =0,71
Symptômes nocturnes dans les 12 derniers mois			
Réveil avec une gêne respiratoire	1,02 (0,66-1,57)	1,29 (1,07-1,56)	1,09 (0,65-1,84)
Réveil dû à un essoufflement	0,91 (0,47-1,77)	1,11 (0,84-1,46)	1,24 (0,60-2,54)
Réveil dû à une quinte de toux	1,26 (0,82-1,94)	1,12 (0,92-1,36)	1,22 (0,73-2,05)
<b>Toux et crachat chronique</b>	<b>3,58 (1,92-6,66)</b>	<b>1,04 (0,68-1,57)</b>	<b>1,98 (0,82-4,76)</b>
<b>Dyspnée stade 3</b>	<b>1,52 (0,93-2,50)</b>	<b>0,74 (0,57-0,97)</b>	<b>0,99 (0,52-1,87)</b>

\* : OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique (non-fumeur ou fumeur occasionnel / fumeur quotidien), l'indice de masse corporelle, le traitement, le niveau d'éducation, l'indice français de désavantage social et CES.

### 8.3. Résultats complémentaires Objectif 1b

**Annexe 14 :** Diagramme de Sankey - évolution des quatre phénotypes inflammatoires



Ce diagramme illustre l'évolution des quatre phénotypes inflammatoires sanguins de l'inclusion au suivi. Les pourcentages correspondent à la proportion de stabilité pour chaque phénotype.

**Annexe 15 : Caractéristiques des participants selon l'évolution du phénotype neutrophilique**

	<b>Total (N=1994)</b>	<b>NEU-BB (N=1708)</b>	<b>NEU-EB (N=134)</b>	<b>NEU-EE (N=38)</b>	<b>NEU-BE (N=114)</b>	<b>p</b>
<b>Age, moyenne (ET)</b>	51,0 (12,7)	50,9 (12,7)	52,9 (12,4)	52,8 (11,5)	49,5 (13,5)	0,124
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	1091 (54,7)	915 (53,6)	87 (64,9)	27 (71,1)	62 (54,4)	0,014
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>						<,0001
<Bac	378 (19,1)	293 (17,3)	39 (29,5)	19 (50,0)	27 (23,7)	
Bac	301 (15,2)	258 (15,3)	19 (14,4)	8 (21,1)	16 (14,0)	
Bac +2/+3	602 (30,5)	519 (30,7)	36 (27,3)	7 (18,4)	40 (35,1)	
> Bac +3	694 (35,1)	621 (36,7)	38 (28,8)	4 (10,5)	31 (27,2)	
Manquant	19	17	2	0	0	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>						0,005
<18,5	41 (2,1)	35 (2,1)	2 (1,5)	0 (0,0)	4 (3,6)	
[18,5-25[	963 (48,7)	847 (49,9)	50 (37,6)	14 (38,9)	52 (46,4)	
[25-30[	618 (31,3)	534 (31,5)	46 (34,6)	11 (30,6)	27 (24,1)	
≥30	355 (18,0)	280 (16,5)	35 (26,3)	11 (30,6)	29 (25,9)	
Manquant	17	12	1	2	2	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	192 (9,8)	142 (8,4)	20 (15,2)	10 (27,0)	20 (17,7)	<,0001
Manquant	26	22	2	1	1	
<b>FDep, n (%)</b>						0,693
Q1 (les moins défavorisés)	398 (20,0)	349 (20,4)	24 (17,9)	5 (13,2)	20 (17,5)	
Q2	399 (20,0)	345 (20,2)	23 (17,2)	5 (13,2)	26 (22,8)	
Q3	389 (19,5)	328 (19,2)	29 (21,6)	11 (28,9)	21 (18,4)	
Q4	409 (20,5)	354 (20,7)	28 (20,9)	6 (15,8)	21 (18,4)	
Q5 (les plus défavorisés)	399 (20,0)	332 (19,4)	30 (22,4)	11 (28,9)	26 (22,8)	
<b>Traitement de l'asthme, n (%)</b>	756 (43,8)	650 (43,8)	53 (46,1)	15 (50,0)	38 (38,8)	0,633
Manquant	267	224	19	8	16	

ET : Ecart type, IMC : Indice de masse corporelle, NEU : neutrophile, BB : bas reste bas, EE : élevé reste élevé, BE : bas devient élevé et EB : élevé devient bas.

**Annexe 16** : Caractéristiques des participants selon l'évolution du phénotype éosinophilique

	<b>EOS-BB (N=1068)</b>	<b>EOS-EB (N=275)</b>	<b>EOS-EE (N=443)</b>	<b>EOS-BE (N=208)</b>	<b>P</b>
<b>Age, moyenne (ET)</b>	51,4 (12,6)	49,2 (12,3)	51,6 (13,1)	50,1 (13,1)	0,03
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	623 (58,3)	147 (53,5)	210 (47,4)	111 (53,4)	0,001
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>					0,82
<Bac	214 (20,3)	44 (16,1)	82 (18,6)	38 (18,4)	
Bac	162 (15,3)	48 (17,6)	63 (14,3)	28 (13,6)	
Bac +2/+3	319 (30,2)	80 (29,3)	141 (32,0)	62 (30,1)	
> Bac +3	361 (34,2)	101 (37,0)	154 (35,0)	78 (37,9)	
Manquant	12	2	3	2	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>					0,416
<18,5	21 (2,0)	8 (3,0)	8 (1,8)	4 (1,9)	
[18,5-25[	511 (48,2)	133 (49,1)	206 (47,0)	113 (54,6)	
[25-30[	327 (30,8)	82 (30,3)	155 (35,4)	54 (26,1)	
≥30	202 (19,0)	48 (17,7)	69 (15,8)	36 (17,4)	
Manquant	7	4	5	1	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	96 (9,1)	25 (9,3)	53 (12,1)	18 (8,9)	0,32
Manquant	11	5	5	5	
<b>FDep, n (%)</b>					0,294
Q1 (les moins défavorisés)	231 (21,6)	45 (16,4)	81 (18,3)	41 (19,7)	
Q2	194 (18,2)	59 (21,5)	97 (21,9)	49 (23,6)	
Q3	205 (19,2)	52 (18,9)	85 (19,2)	47 (22,6)	
Q4	226 (21,2)	53 (19,3)	93 (21,0)	37 (17,8)	
Q5 (les plus défavorisés)	212 (19,9)	66 (24,0)	87 (19,6)	34 (16,3)	
<b>Traitement de l'asthme, n (%)</b>	340 (37,8)	104 (43,0)	230 (57,1)	82 (45,1)	<,0001
Manquant	168	33	40	26	

ET : Ecart type, IMC : Indice de masse corporelle, EOS : éosinophile, BB : bas reste bas, EE : élevé reste élevé, BE : bas devient élevé et EB : élevé devient bas.

**Annexe 17 :** Associations entre évolution des phénotypes neutrophiliques et éosinophiliques et expressions cliniques de l'asthme chez les participants déclarant avoir de l'asthme actuel à l'inclusion et à la réinvitation

Total n= 1 336	NEU-EB n=98	NEU-EE n=27	NEU-BE n=70	EOS-EB n=181	EOS-EE n=342	EOS-BE n=143
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
<b>Crise d'asthme</b>	0,83 (0,51-1,36)	0,60 (0,22-1,61)	<b>0,41 (0,22-0,77)</b>	0,86 (0,58-1,26)	<b>1,48 (1,10-1,98)</b>	1,16 (0,77-1,75)
<b>Symptômes nocturnes</b>						
Réveil avec une gêne respiratoire	0,92 (0,59-1,44)	0,72 (0,29-1,79)	0,86 (0,50-1,46)	0,97 (0,68-1,39)	1,23 (0,93-1,63)	1,35 (0,92-1,98)
Réveil dû à un essoufflement	1,53 (0,84-2,78)	0,74 (0,17-3,28)	0,87 (0,38-1,96)	<b>0,52 (0,28-0,95)</b>	0,93 (0,61-1,40)	1,01 (0,58-1,75)
Réveil dû à une quinte de toux	0,85 (0,53-1,36)	2,00 (0,86-4,66)	1,28 (0,75-2,18)	0,74 (0,50-1,09)	0,95 (0,70-1,28)	1,12 (0,75-1,68)
<b>Bronchite chronique</b>	<b>2,78 (1,31-5,88)</b>	<b>6,17 (2,11-18,06)</b>	<b>3,94 (1,79-8,64)</b>	0,41 (0,16-1,10)	0,62 (0,32-1,17)	0,80 (0,34-1,87)
<b>Dyspnée stade 3</b>	1,17 (0,68-2,00)	1,77 (0,67-4,67)	1,62 (0,88-2,98)	0,63 (0,39-1,04)	<b>0,61 (0,41-0,91)</b>	1,17 (0,72-1,90)
<b>Asthme non contrôlé</b>	1,02 (0,56-1,85)	1,40 (0,49-3,94)	0,85 (0,40-1,79)	0,69 (0,41-1,17)	0,97 (0,66-1,43)	1,25 (0,74-2,12)
	RSM (IC 95%)	RSM (IC 95%)	RSM (IC 95%)	RSM (IC 95%)	RSM (IC 95%)	RSM (IC 95%)
<b>Score de symptômes d'asthme</b>	1,04 (0,87-1,22)	1,02 (0,74-1,41)	0,94 (0,76-1,16)	0,83 (0,71-0,96)	1,04 (0,93-1,15)	<b>1,14 (0,99-1,31)</b>

OR (IC 95 %) estimé par des modèles logistiques et RSM (IC 95 %) estimé par des modèles binomiaux négatifs, ajustés sur l'âge (continu), le sexe, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, le traitement de l'asthme, le niveau d'éducation et l'indice français de désavantage social (FDep). NEU : neutrophile, EOS : éosinophile, BB : bas reste bas, EE : élevé reste élevé, BE : bas devient élevé et EB : élevé devient bas.

## 8.4. Résultats complémentaires Objectif 2a

Annexe 18 : Comparaison entre les participants inclus et non inclus pour l'objectif 2a

	Total n=179 135	Non-répondants au questionnaire de suivi annuel 2019 n=59 705	Répondants au questionnaire de suivi annuel 2019 (n=119 430)	P	Participants exclus (n=8 960)	Participants inclus (n=110 470)	P
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	96 239 (53,7)	31 155 (52,2)	65 042 (54,5)	<,0001	5 616 (62,7)	59 426 (53,8)	<,0001
<b>Age, moyenne (ET)</b>	50,5 (13,8)	48,1 (13,9)	51,7 (13,6)	<,0001	52,8 (14,7)	51,6 (13,5)	<,0001
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				<,0001			<,0001
<Bac	44 236 (25,1)	18 827 (32,3)	25 409 (21,6)		3 207 (36,6)	22 202 (20,4)	
Bac	29 564 (16,8)	11 028 (19,0)	18 536 (15,8)		1 607 (18,4)	16 929 (15,6)	
Bac+2/+3	45 527 (25,9)	13 816 (23,7)	31 711 (26,9)		2 042 (23,3)	29 669 (27,2)	
≥ Bac +4	56 608 (32,2)	14 562 (25,0)	42 046 (35,7)		1 900 (21,7)	40 146 (36,8)	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	-	-	11 694 (10,0)	-	796 (10,6)	10 892 (10,0)	0,09
<b>Mode d'occupation, propriétaires, n (%)</b>	-	-	88 714 (74,7)	-	5 745 (64,5)	82 946 (75,6)	<,0001
<b>Score EPICES, précaire, n (%)</b>	-	-	22 622 (19,8)	-	2 580 (35,8)	20 028 (18,7)	<,0001
<b>Type de logement, maisons, n (%)</b>	-	-	78 238 (66,9)	-	5 027 (78,3)	73 180 (66,2)	<,0001
<b>Urbanicité, n (%)</b>	-	-		-			<,0001
Rurale			22 846 (19,1)		2 126 (23,9)	20 720 (18,8)	
2 000 à 9 999 habitants			13 767 (11,5)		1 124 (12,6)	12 643 (11,5)	
10 000 à 99 999 habitants			13 718 (11,5)		1 196 (13,4)	12 522 (11,3)	
>99 999 habitants			50 688 (42,5)		3 488 (39,1)	47 200 (42,7)	
Paris et banlieue			18 367 (15,4)		982 (11,0)	17 385 (15,7)	
<b>FDep, n (%)</b>							<,0001
Q1 (les moins défavorisés)			23 827 (20,0)		1 292 (14,6)	22 535 (20,4)	
Q2			23 909 (20,0)		1 519 (17,2)	22 390 (20,3)	
Q3	-	-	23 608 (19,8)	-	1 721 (19,4)	21 887 (19,8)	
Q4			24 126 (20,2)		2 023 (22,8)	22 103 (20,0)	
Q5 (les plus défavorisés)			23 864 (20,0)		2 309 (26,0)	21 555 (19,5)	

ET : écart-type

**Annexe 19** : Caractéristiques des participants, du logement et des comportements des occupants selon l'indice FDep le moins et le plus défavorisé

	<b>Tous</b> n=44 090	<b>Q1 (les moins défavorisés)</b> n=22 535	<b>Q5 (les plus défavorisés)</b> n=21 555	<b>P</b>
<b>Caractéristiques des participants</b>				
<b>Sexe, femme, n (%)</b>	23 578 (53,5)	12 038 (53,4)	11 540 (53,5)	0,8
<b>Age, moyenne (ET)</b>	51,8 (13,6)	51,4 (13,8)	52,3 (13,4)	<,0001
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				<,0001
< Bac	8 527 (19,6)	2 132 (9,6)	6,395 (30,1)	
Bac	6 373 (14,7)	2 237 (10,1)	4,136 (19,5)	
Bac+2/+3	10 805 (24,9)	4 709 (21,2)	6,096 (28,7)	
≥ Bac +4	17 768 (40,9)	13 153 (59,2)	4,615 (21,7)	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	4 292 (9,8)	2 089 (9,3)	2 203 (10,4)	0,0004
<b>Mode d'occupation, propriétaires, n (%)</b>	31 517 (72,0)	14 406 (64,4)	17 111 (79,9)	<,0001
<b>Score EPICES, précaire, n (%)</b>	8 318 (19,5)	3 367 (15,4)	4 951 (23,8)	<,0001
<b>Caractéristiques du logement</b>				
<b>Type de logement, maisons, n (%)</b>	25 359 (57,5)	7 546 (33,5)	17 813 (82,6)	<,0001
<b>Zone climatique, n (%)</b>				<,0001
Océanique	8 214 (18,6)	1 776 (7,9)	6,438 (29,9)	
Semi-océanique	21 967 (49,8)	14 640 (65,0)	7,327 (34,0)	
Continental	8 468 (19,2)	3 447 (15,3)	5,021 (23,3)	
Montagnard	2 097 (4,8)	1 799 (8,0)	298 (1,4)	
Méditerranéen	3 344 (7,6)	873 (3,9)	2,471 (11,5)	
<b>Urbanicité, n (%)</b>				<,0001
Rurale	8 074 (18,3)	875 (3,9)	7,199 (33,4)	
2 000 à 9 999 habitants	4 295 (9,7)	774 (3,4)	3,521 (16,3)	
10 000 à 99 999 habitants	4 710 (10,7)	392 (1,7)	4,318 (20,0)	
>99 999 habitants	13 990 (31,7)	7 667 (34,0)	6,323 (29,3)	
Paris et banlieue	13 021 (29,5)	12 827 (56,9)	194 (0,9)	
<b>Signes d'humidité, n (%)</b>				
Sensation d'humidité	3 218 (7,5)	1 485 (6,7)	1,733 (8,2)	<,0001
Condensation	3 332 (7,7)	1 801 (8,1)	1,531 (7,3)	0,0006
Taches d'humidité	4 640 (10,8)	2 281 (10,3)	2,359 (11,2)	0,004
<b>Difficultés de chauffage, n (%)</b>	6 593 (15,2)	3 062 (13,7)	3 531 (16,6)	<,0001
<b>Dégâts des eaux, n (%)</b>	11 649 (27,8)	8 121 (38,1)	3 528 (17,1)	<,0001
<b>Présence d'un système de ventilation, n (%)</b>	36 606 (85,0)	18 529 (84,6)	18 077 (85,4)	0,03
<b>Ratio occupant-surface, médiane (IQR)*</b>	2,50 (1,67-3,57)	2,82 (1,89-4,00)	2,22 (1,54-3,16)	<,0001
<b>Comportements des occupants</b>				
<b>Ouverture des fenêtres en été, n (%)</b>				<,0001
Jamais	840 (1,9)	409 (1,9)	431 (2,0)	
<10 min	2 195 (5,1)	1 263 (5,7)	932 (4,4)	
≥10 min	40 151 (93,0)	20 397 (92,4)	19,754 (93,5)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver, n (%)</b>				<,0001
Jamais	1 996 (4,7)	967 (4,4)	1,029 (4,9)	
<10 min	20 759 (48,4)	10 361 (47,3)	10,398 (49,5)	
≥10 min	20 155 (47,0)	10 595 (48,3)	9,560 (45,6)	
<b>Fréquence de ménage, ≥ hebdomadaire, n (%)</b>	24 662 (58,2)	11 177 (51,3)	13 485 (65,4)	<,0001
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur, n (%)</b>	10 705 (24,9)	4 874 (22,1)	5 831 (27,9)	<,0001
<b>Contamination, n (%)</b>				

<b>Odeur de moisi</b>	1 131 (2,6)	542 (2,4)	589 (2,8)	0,025
<b>Moisissures visibles</b>	9 471 (23,2)	5 074 (24,1)	4 397 (22,3)	<,0001
<b>Maximum de surface moisie dans le logement</b>				<,0001
Pas de moisissure	31 299 (76,8)	15 983 (75,9)	15 316 (77,7)	
Petites taches	5 523 (13,5)	3 059 (14,5)	2 464 (12,5)	
<0.2 m <sup>2</sup>	2 743 (6,7)	1 380 (6,6)	1 363 (6,9)	
[0.2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	744 (1,8)	389 (1,8)	355 (1,8)	
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	321 (0,8)	170 (0,8)	151 (0,8)	
> 3 m <sup>2</sup>	140 (0,3)	76 (0,4)	64 (0,3)	

---

ET : Écart type. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 20 : Caractéristiques des logements et comportements des occupants selon l'odeur de moisi et les moisissures visibles**

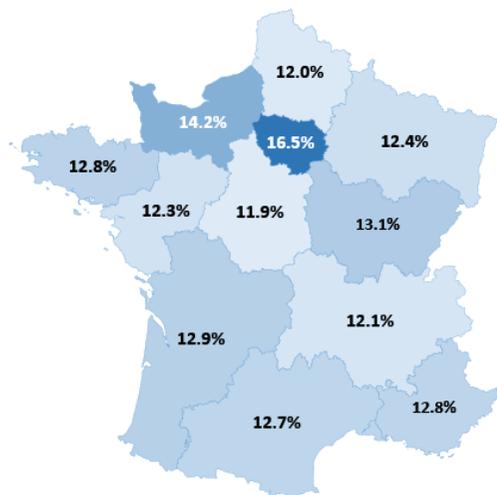
	Odeur de moisi			P	Moisissures visibles			p
	Tous (n=108 444)	Non (n=105 883)	Oui (n=2 561)		Tous (n=102 263)	Non (n=79 348)	Oui (n=22 915)	
<b>Caractéristiques du logement</b>								
<b>Type de logement, maisons, n (%)</b>	71 820 (66,2)	70 354 (66,4)	1 466 (57,2)	<,0001	67 623 (66,1)	53 498 (67,4)	14 125 (61,6)	<,0001
<b>Zone climatique, n (%)</b>				<,0001				<,0001
Océanique	30 799 (28,4)	30 069 (28,4)	730 (28,5)		28 982 (28,3)	22 432 (28,3)	6 550 (28,6)	
Semi-océanique	42 774 (39,5)	41 704 (39,4)	1 070 (41,8)		40 394 (39,5)	30 744 (38,8)	9 650 (42,1)	
Continental	19 663 (18,1)	19 266 (18,2)	397 (15,5)		18 532 (18,1)	14 938 (18,8)	3 594 (15,7)	
Montagnard	7 074 (6,5)	6 935 (6,5)	139 (5,4)		6 696 (6,6)	5 270 (6,6)	1 426 (6,2)	
Méditerranéen	8 134 (7,5)	7 909 (7,5)	225 (8,8)		7 659 (7,5)	5 964 (7,5)	1 695 (7,4)	
<b>Urbanicité, n (%)</b>				0,001				<,0001
Rurale	20 338 (18,8)	19 847 (18,7)	491 (19,2)		19 086 (18,7)	14 747 (18,6)	4 339 (19,0)	
2 000 à 9 999 habitants	12 392 (11,4)	12 146 (11,5)	246 (9,6)		11 634 (11,4)	9 290 (11,7)	2 344 (10,2)	
10 000 à 99 999 habitants	12 288 (11,3)	12 033 (11,4)	255 (10,0)		11 508 (11,2)	9 199 (11,6)	2 309 (10,1)	
>99 999 habitants	46 359 (42,8)	45 326 (42,8)	1 033 (40,3)		43 772 (42,8)	34 460 (43,4)	9 312 (40,6)	
Paris et banlieue	17 067 (15,7)	16 531 (15,6)	536 (20,9)		16 263 (15,9)	11 652 (14,7)	4 611 (20,1)	
<b>FDep, n (%)</b>				<,0001				<,0001
Q1 (les moins défavorisés)	22 155 (20,4)	21 613 (20,4)	542 (21,2)		21 057 (20,6)	15 983 (20,1)	5 074 (22,2)	
Q2	21 997 (20,3)	21 513 (20,3)	484 (18,9)		20 827 (20,4)	16 147 (20,4)	4 680 (20,4)	
Q3	21 518 (19,8)	21 059 (19,9)	459 (17,9)		20 267 (19,8)	15 927 (20,1)	4 340 (18,9)	
Q4	21 672 (20,0)	21 185 (20,0)	487 (19,0)		20 399 (19,9)	15 975 (20,1)	4 424 (19,3)	
Q5 (les plus défavorisés)	21 102 (19,5)	20 513 (19,4)	589 (23,0)		19 713 (19,3)	15 316 (19,3)	4 397 (19,2)	
<b>Signes d'humidité, n (%)</b>								
Sensation d'humidité	7 346 (6,8)	5 495 (5,2)	1 851 (75,1)	<,0001	7 345 (7,4)	2 295 (3,0)	5 050 (22,8)	<,0001
Condensation	7 303 (6,8)	6 036 (5,7)	1 267 (51,9)	<,0001	7 243 (7,2)	2 285 (2,9)	4 958 (22,4)	<,0001
Taches d'humidité	10 541 (9,8)	8 771 (8,4)	1 770 (70,9)	<,0001	10 642 (10,6)	1 962 (2,5)	8 680 (38,8)	<,0001
<b>Difficultés de chauffage, n (%)</b>	14 969 (13,9)	13 670 (13,0)	1 299 (52,6)	<,0001	14 581 (14,4)	8 595 (10,9)	5 986 (26,7)	<,0001
<b>Dégâts des eaux, n (%)</b>	24 686 (23,9)	23 643 (23,4)	1 043 (46,3)	<,0001	23 857 (24,5)	16 140 (21,2)	7 717 (36,2)	<,0001
<b>Présence d'un système de ventilation, n (%)</b>	93 042 (87,4)	91 263 (87,8)	1 779 (72,0)	<,0001	87 729 (87,3)	69 541 (89,1)	18 188 (81,2)	<,0001

<b>Ratio occupant-surface, médiane (IQR)*</b>	2,44 (1,67-3,33)	2,40 (1,67-3,33)	3,13 (2,06-4,35)	<,0001	2,50 (1,67-3,39)	2,22 (1,61-3,33)	3,00 (2,00-4,00)	<,0001
<b>Comportements des occupants</b>								
<b>Ouverture des fenêtres en été, n (%)</b>				0,02				<,0001
Jamais	2 194 (2,1)	2 130 (2,0)	64 (2,5)		2 085 (2,1)	1 593 (2,0)	492 (2,2)	
<10 min	5 324 (5,0)	5 174 (5,0)	150 (6,0)		5 006 (5,0)	3 720 (4,8)	1 286 (5,7)	
≥10 min	98 703 (92,9)	96 408 (93,0)	2 295 (91,5)		93 335 (92,9)	72 565 (93,2)	20 770 (92,1)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver, n (%)</b>				0,03				<,0001
Jamais	5 123 (4,9)	4 976 (4,8)	147 (5,9)		4 929 (4,9)	3 626 (4,7)	1 303 (5,8)	
<10 min	52 177 (49,4)	50 930 (49,4)	1 247 (50,0)		49 682 (49,8)	37 621 (48,6)	12 061 (53,7)	
≥10 min	48 319 (45,7)	47 218 (45,8)	1 101 (44,1)		45 269 (45,3)	36 193 (46,7)	9 076 (40,5)	
<b>Fréquence de ménage, ≥hebdomadaire, n (%)</b>	62 752 (60,0)	61 242 (60,0)	1 510 (60,8)	0,46	59 127 (59,7)	46 320 (60,3)	12 807 (57,8)	<,0001
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur, n (%)</b>	28 303 (26,8)	27 734 (26,9)	569 (22,8)	<,0001	26 912 (26,9)	20 785 (26,8)	6 127 (27,3)	0,14

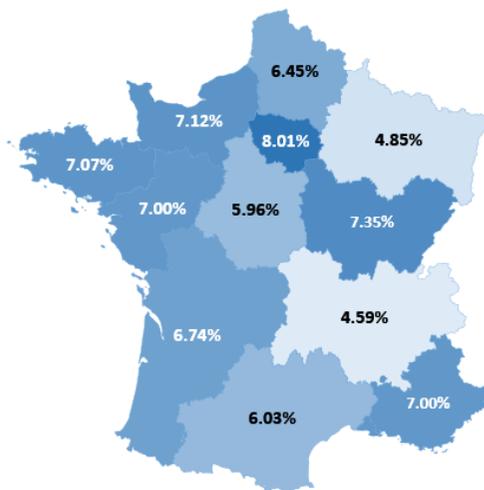
IQR : Écart interquartile.

**Annexe 21 : Pourcentage de logements présentant des moisissures visibles selon la surface maximale de moisissures par région**

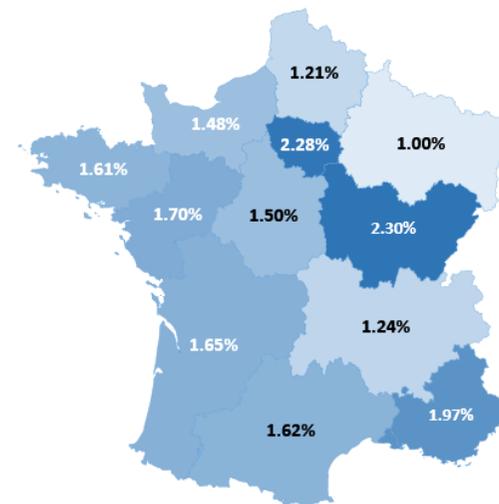
**a) Petites taches**



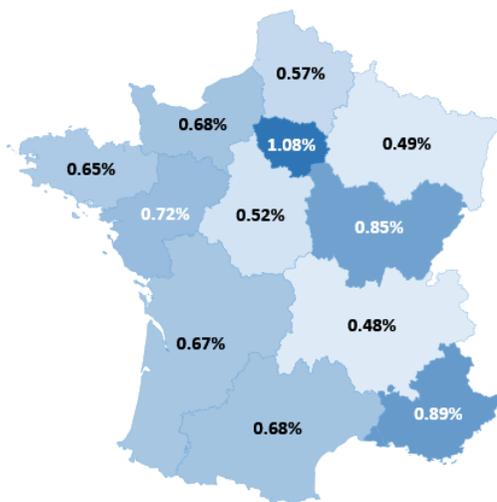
**b) <0,2 m<sup>2</sup>**



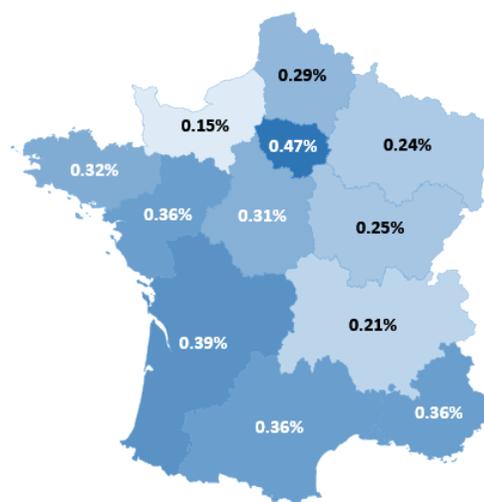
**c) [0,2 m<sup>2</sup>-1 m<sup>2</sup>[**



**d) [1 m<sup>2</sup>-3 m<sup>2</sup>]**



**e) >3 m<sup>2</sup>**



**Annexe 22 :** Associations entre caractéristiques du logement et comportements des occupants et l'odeur de moisi et les moisissures visibles selon le type de logement

	Odeur de moisi (n=108 444)			Moisissures visibles (n=102 263)		
	Maisons	Appartements	P- interaction	Maisons	Appartements	P- interaction
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	
<b>Caractéristiques du logement</b>						
<b>Signes d'humidité</b>						
Sensation d'humidité	43,7 (37,8-50,5)	61,3 (54,0-69,6)	0,0006	9,17 (8,59-9,80)	10,5 (9,60-11,4)	0,0145
Condensation	13,0 (11,4-14,7)	21,3 (19,1-23,8)	<,0001	10,1 (9,36-10,8)	8,55 (7,92-9,24)	0,003
Taches d'humidité	21,6 (18,8-24,7)	29,4 (26,1-33,0)	0,0008	24,2 (22,6-25,8)	24,6 (22,6-26,8)	0,7023
<b>Difficultés de chauffage</b>	5,66 (5,00-6,41)	8,55 (7,68-9,52)	<,0001	3,08 (2,93-3,23)	2,73 (2,57-2,90)	0,0028
<b>Dégâts des eaux</b>	2,57 (2,24-2,95)	2,96 (2,64-3,31)	0,049	2,19 (2,09-2,29)	1,85 (1,75-1,95)	<,0001
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,42 (0,37-0,49)	0,33 (0,29-0,37)	0,0054	0,54 (0,51-0,56)	0,56 (0,53-0,60)	0,2677
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,49 (1,42-1,56)	1,46 (1,38-1,55)	0,7877	1,77 (1,73-1,82)	1,51 (1,48-1,55)	<,0001
<b>Comportements des occupants</b>						
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>			0,484			0,0463
Jamais	ref,	ref,		ref,	ref,	
<10 min	0,84 (0,54-1,32)	0,98 (0,65-1,46)		1,14 (0,98-1,32)	1,02 (0,83-1,25)	
≥10 min	0,66 (0,45-0,97)	0,86 (0,62-1,21)		0,89 (0,79-1,01)	0,94 (0,79-1,13)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>			0,1687			0,0015
Jamais	ref,	ref,		ref,	ref,	
<10 min	0,82 (0,62-1,09)	0,84 (0,68-1,05)		0,89 (0,82-0,96)	0,90 (0,80-1,01)	
≥10 min	0,84 (0,64-1,10)	0,73 (0,58-0,91)		0,65 (0,60-0,70)	0,74 (0,66-0,83)	
<b>Fréquence de ménage, ≥hebdomadaire</b>	1,12 (0,99-1,27)	1,03 (0,92-1,14)	0,2009	0,91 (0,88-0,95)	0,95 (0,91-1,00)	0,1957
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	0,81 (0,69-0,96)	0,86 (0,76-0,96)	0,6334	1,05 (1,01-1,10)	1,07 (1,01-1,14)	0,6488

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques, ajustés pour le FDep et l'urbanicité. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 23 :** Associations entre caractéristiques des logements et comportements des occupants avec l'odeur de moisi et les moisissures visibles en fonction des zones rurales/urbaines

	Odeur de moisi (n=108,444)		P- interaction	Moisissures visibles (102,263)		P- interaction
	Urbaine (n=89 750) OR (95% CI)*	Rurale (n=18 694) OR (95% CI)*		Urbaine (n=83 177) OR (95% CI)*	Rurale (n=19 086) OR (95% CI)*	
<b>Caractéristiques du logement</b>						
<b>Signes d'humidité</b>						
Sensation d'humidité	51,4 (46,3-57,1)	63,7 (50,6-80,1)	0,0904	9,45 (8,92-10,0)	10,6 (9,43-12,0)	0,0694
Condensation	16,7 (15,2-18,3)	20,7 (17,0-25,1)	0,0569	9,16 (8,65-9,70)	10,8 (9,48-12,3)	0,0313
Taches d'humidité	25,2 (22,9-27,9)	29,9 (24,2-36,9)	0,1505	23,5 (22,2-24,9)	28,5 (25,2-32,4)	0,0046
<b>Difficultés de chauffage</b>	6,93 (6,33-7,59)	8,58 (7,11-10,3)	0,038	2,88 (2,77-3,01)	3,13 (2,88-3,40)	0,0571
<b>Dégâts des eaux</b>	2,80 (2,54-3,09)	2,95 (2,41-3,61)	0,6043	2,04 (1,97-2,12)	2,29 (2,10-2,49)	0,0266
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,37 (0,34-0,41)	0,31 (0,26-0,38)	0,1234	0,54 (0,52-0,57)	0,52 (0,47-0,57)	0,2927
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,51 (1,46-1,57)	1,32 (1,21-1,45)	0,0173	1,65 (1,62-1,68)	1,61 (1,53-1,69)	0,1903
<b>Comportements des occupants</b>						
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>			0,1911			0,6826
Jamais	réf.	réf.		réf.	réf.	
<10 min	1,05 (0,75-1,47)	0,56 (0,28-1,10)		1,08 (0,95-1,24)	1,12 (0,85-1,47)	
≥10 min	0,82 (0,61-1,10)	0,66 (0,40-1,10)		0,90 (0,80-1,01)	0,97 (0,77-1,22)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>			0,0477			0,4802
Jamais	réf.	réf.		réf.	réf.	
<10 min	0,87 (0,71-1,06)	0,75 (0,53-1,06)		0,91 (0,84-0,98)	0,85 (0,74-0,98)	
≥10 min	0,84 (0,69-1,03)	0,57 (0,40-0,82)		0,70 (0,65-0,76)	0,64 (0,55-0,74)	
<b>Fréquence de ménage, ≥hebdomadaire</b>	1,04 (0,95-1,14)	1,09 (0,90-1,32)	0,716	0,91 (0,88-0,94)	0,98 (0,91-1,05)	0,0473
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	0,82 (0,74-0,91)	0,89 (0,73-1,09)	0,5368	1,05 (1,01-1,09)	1,08 (1,00-1,16)	0,4643

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques, ajustés pour le FDep et type de logement. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 24 :** Associations caractéristiques des logements et comportements des occupants avec l'odeur de moisi et les moisissures visibles selon l'indice le moins défavorisé (Q1) et le plus défavorisé (Q5)

	Odeur de moisi			Moisissures visibles		
	Q1 (n=22 155) OR (95% CI)*	Q5 (n=21,102) OR (95% CI)*	p- interaction	Q1 (n=21 057) OR (95% CI)*	Q5 (n=19 713) OR (95% CI)*	p- interaction
<b>Caractéristiques du logement</b>						
<b>Signes d'humidité</b>						
Sensation d'humidité	53,9 (43,9-66,2)	54,8 (44,6-67,3)	0,89	10,2 (9,07-11,6)	10,6 (9,50-11,9)	0,6661
Condensation	14,3 (11,9-17,2)	20,2 (16,9-24,1)	0,007	8,17 (7,34-9,10)	10,3 (9,17-11,6)	0,0044
Taches d'humidité	24,0 (19,8-29,0)	28,8 (23,7-34,9)	0,18	20,5 (18,3-22,9)	27,7 (24,7-31,1)	0,0003
<b>Difficultés de chauffage</b>	5,72 (4,79-6,83)	8,61 (7,24-10,3)	0,001	2,84 (2,62-3,09)	3,18 (2,93-3,45)	0,0532
<b>Dégâts des eaux</b>	2,52 (2,07-3,06)	3,07 (2,56-3,69)	0,09	1,75 (1,64-1,88)	2,20 (2,03-2,39)	<,0001
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,42 (0,35-0,51)	0,37 (0,31-0,44)	0,35	0,59 (0,55-0,64)	0,53 (0,49-0,58)	0,0753
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,55 (1,45-1,64)	1,46 (1,34-1,59)	0,47	1,63 (1,58-1,69)	1,63 (1,56-1,70)	0,9870
<b>Comportements des occupants</b>						
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>			0,24			0,36
Jamais	réf.	réf.		réf.	réf.	
<10 min	1,00 (0,52-1,93)	0,49 (0,27-0,90)		1,11 (0,84-1,46)	0,85 (0,65-1,12)	
≥10 min	0,75 (0,42-1,35)	0,55 (0,35-0,86)		1,00 (0,78-1,28)	0,79 (0,63-0,99)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>			0,20			0,73
Jamais	réf.	réf.		réf.	réf.	
<10 min	0,95 (0,62-1,46)	0,62 (0,45-0,86)		0,94 (0,80-1,09)	0,87 (0,75-1,01)	
≥10 min	0,91 (0,59-1,39)	0,55 (0,40-0,77)		0,69 (0,59-0,81)	0,66 (0,57-0,77)	
<b>Fréquence de ménage, ≥ hebdomadaire</b>	1,20 (1,01-1,43)	1,12 (0,93-1,33)	0,52	0,93 (0,87-0,99)	0,99 (0,92-1,06)	0,1649
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	0,84 (0,67-1,05)	0,91 (0,75-1,10)	0,66	1,05 (0,97-1,14)	1,09 (1,01-1,18)	0,5048

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques, ajustés pour l'urbanicité et type de logement. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 25 :** Associations entre les caractéristiques du logement et les comportements des occupants avec la surface maximale moisie dans les maisons

	Surface maximale moisie (n=67 623)				
	Petites taches n=8 472 OR (95% CI)	<0,2 m <sup>2</sup> n=4 115 OR (95% CI)	[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [ n=956 OR (95% CI)	[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ] n=387 OR (95% CI)	>3 m <sup>2</sup> n=195 OR (95% CI)
<b>Caractéristiques du logement</b>					
<b>Signes d'humidité</b>					
Sensation d'humidité	5,04 (4,64-5,47)	13,9 (12,8-15,2)	28,9 (25,1-33,2)	28,8 (23,3-35,5)	40,9 (30,5-55,0)
Condensation	6,47 (5,94-7,06)	13,9 (12,7-15,3)	23,7 (20,4-27,5)	23,6 (18,9-29,4)	40,3 (29,9-54,2)
Taches d'humidité	9,46 (8,74-10,2)	60,9 (55,9-66,3)	125,8 (107,3-147,4)	127,7 (100,2-162,7)	194,3 (133,5-282,7)
<b>Difficultés de chauffage</b>	2,25 (2,12-2,39)	3,92 (3,65-4,22)	6,86 (6,00-7,84)	6,21 (5,04-7,65)	7,40 (5,53-9,89)
<b>Dégâts des eaux</b>	1,80 (1,70-1,91)	2,55 (2,37-2,74)	3,72 (3,24-4,27)	3,72 (3,00-4,61)	5,06 (3,76-6,81)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,67 (0,63-0,72)	0,44 (0,41-0,48)	0,32 (0,28-0,37)	0,31 (0,25-0,39)	0,33 (0,24-0,45)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,75 (1,70-1,80)	1,83 (1,76-1,91)	1,75 (1,62-1,89)	1,66 (1,47-1,89)	1,91 (1,66-2,19)
<b>Comportements des occupants</b>					
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,32 (1,09-1,58)	0,89 (0,70-1,13)	1,10 (0,67-1,82)	0,99 (0,46-2,13)	0,60 (0,18-1,95)
≥10 min	0,98 (0,84-1,15)	0,77 (0,63-0,93)	0,87 (0,57-1,32)	0,81 (0,43-1,52)	0,85 (0,35-2,06)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,94 (0,85-1,04)	0,85 (0,74-0,98)	0,78 (0,60-1,02)	0,83 (0,53-1,29)	0,49 (0,30-0,81)
≥10 min	0,66 (0,60-0,73)	0,63 (0,55-0,73)	0,60 (0,46-0,79)	0,83 (0,53-1,29)	0,44 (0,26-0,73)
<b>Fréquence de ménage ≥ hebdomadaire</b>	0,92 (0,88-0,97)	0,91 (0,85-0,98)	0,85 (0,74-0,97)	0,98 (0,79-1,21)	0,93 (0,69-1,26)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,08 (1,03-1,13)	1,03 (0,96-1,10)	1,02 (0,89-1,18)	0,91 (0,73-1,14)	1,00 (0,73-1,36)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour le FDep et l'urbanicité.  
IQR : Écart interquartile.

**Annexe 26** : Associations entre caractéristiques du logement et comportements des occupants avec la surface maximale moisie dans les appartements

	Surface maximale moisie (n=34 640)				
	Petites taches n=5 015	<0,2 m <sup>2</sup> n=2 571	[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [ n=719	[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ] n=332	>3 m <sup>2</sup> n=153
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<b>Caractéristiques du logement</b>					
<b>Signes d'humidité</b>					
Sensation d'humidité	5,56 (5,00-6,19)	14,7 (13,2-16,5)	31,8 (26,9-37,6)	35,0 (27,8-44,1)	42,7 (30,3-60,1)
Condensation	5,34 (4,86-5,86)	12,2 (11,0-13,5)	18,8 (16,0-22,2)	19,5 (15,5-24,5)	27,8 (19,8-38,9)
Taches d'humidité	9,59 (8,68-10,6)	60,0 (53,8-67,0)	117,0 (96,5-141,7)	108,1 (82,9-141,0)	152,0 (99,4-232,4)
<b>Difficultés de chauffage</b>	2,17 (2,01-2,34)	3,14 (2,87-3,45)	4,35 (3,71-5,09)	4,84 (3,85-6,07)	7,13 (5,13-9,92)
<b>Dégâts des eaux</b>	1,49 (1,39-1,59)	2,19 (2,00-2,39)	3,14 (2,65-3,71)	3,31 (2,60-4,21)	4,16 (2,87-6,04)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,64 (0,59-0,70)	0,53 (0,47-0,59)	0,42 (0,35-0,50)	0,40 (0,31-0,52)	0,28 (0,20-0,40)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,45 (1,40-1,49)	1,57 (1,52-1,63)	1,68 (1,59-1,77)	1,64 (1,51-1,77)	1,65 (1,48-1,84)
<b>Comportements des occupants</b>					
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,05 (0,81-1,37)	1,10 (0,77-1,56)	0,57 (0,30-1,09)	1,13 (0,45-2,79)	0,78 (0,24-2,49)
≥10 min	0,95 (0,75-1,19)	1,00 (0,73-1,37)	0,83 (0,49-1,40)	0,92 (0,41-2,09)	0,64 (0,24-1,75)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,93 (0,81-1,08)	0,90 (0,74-1,09)	0,73 (0,53-1,01)	0,80 (0,49-1,31)	0,92 (0,42-2,02)
≥10 min	0,72 (0,63-0,84)	0,76 (0,63-0,92)	0,70 (0,51-0,98)	0,72 (0,44-1,18)	0,94 (0,43-2,05)
<b>Fréquence de ménage ≥hebdomadaire</b>	0,94 (0,88-1,00)	0,96 (0,88-1,05)	0,98 (0,84-1,14)	0,99 (0,80-1,24)	1,06 (0,76-1,46)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,08 (1,00-1,17)	1,11 (1,00-1,23)	1,09 (0,91-1,31)	0,82 (0,62-1,10)	0,77 (0,49-1,19)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour le FDep et l'urbanicité.  
IQR : Écart interquartile.

**Annexe 27 : Associations caractéristiques du logement et comportements des occupants avec la surface maximale moisie dans les zones urbaines**

	Surface maximale moisie (n=83 177)				
	Petites taches OR (95% CI)	<0,2 m <sup>2</sup> OR (95% CI)	[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [ OR (95% CI)	[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ] OR (95% CI)	>3 m <sup>2</sup> OR (95% CI)
<b>Caractéristiques du logement</b>					
<b>Signes d'humidité</b>					
Sensation d'humidité	5,24 (4,87-5,63)	13,9 (12,9-14,9)	28,0 (24,9-31,6)	30,7 (25,9-36,4)	39,1 (30,5-50,2)
Condensation	5,87 (5,48-6,29)	12,9 (11,9-13,9)	20,4 (18,0-23,0)	21,2 (17,8-25,2)	33,3 (25,9-42,8)
Taches d'humidité	9,36 (8,75-10,0)	58,2 (54,1-62,7)	117 (102-134)	109 (90,1-133)	155 (114-210)
<b>Difficultés de chauffage</b>	2,23 (2,11-2,35)	3,50 (3,28-3,73)	5,22 (4,66-5,86)	5,16 (4,35-6,12)	7,37 (5,77-9,42)
<b>Dégâts des eaux</b>	1,67 (1,59-1,75)	2,40 (2,26-2,56)	3,45 (3,07-3,89)	3,48 (2,92-4,14)	4,95 (3,79-6,45)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,64 (0,60-0,68)	0,47 (0,44-0,51)	0,38 (0,33-0,43)	0,34 (0,29-0,42)	0,32 (0,25-0,43)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,59 (1,55-1,63)	1,72 (1,67-1,77)	1,77 (1,69-1,86)	1,74 (1,62-1,86)	1,82 (1,67-1,98)
<b>Comportements des occupants</b>					
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,19 (1,01-1,40)	0,99 (0,80-1,24)	0,87 (0,56-1,33)	0,90 (0,49-1,66)	0,73 (0,31-1,72)
≥10 min	0,95 (0,82-1,10)	0,86 (0,71-1,05)	0,82 (0,57-1,18)	0,74 (0,44-1,24)	0,64 (0,32-1,30)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,95 (0,87-1,05)	0,91 (0,80-1,03)	0,74 (0,59-0,93)	0,75 (0,52-1,06)	0,56 (0,35-0,89)
≥10 min	0,70 (0,64-0,77)	0,73 (0,64-0,83)	0,65 (0,51-0,81)	0,72 (0,51-1,03)	0,56 (0,35-0,89)
<b>Fréquence de ménage ≥hebdomadaire</b>	0,90 (0,86-0,94)	0,91 (0,86-0,96)	0,89 (0,80-0,99)	1,01 (0,86-1,20)	1,05 (0,82-1,34)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,08 (1,03-1,13)	1,03 (0,96-1,10)	1,02 (0,90-1,15)	0,82 (0,67-1,01)	0,86 (0,65-1,16)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour le FDep et le type de logement. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 28 :** Associations caractéristiques du logement et comportements des occupants avec la surface maximale moisie dans les zones rurales

	Surface maximale moisie (n=19 086)					p- interaction
	Petites taches OR (95% CI)	<0,2 m <sup>2</sup> OR (95% CI)	[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [ OR (95% CI)	[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ] OR (95% CI)	>3 m <sup>2</sup> OR (95% CI)	
<b>Caractéristiques du logement</b>						
<b>Signes d'humidité</b>						
Sensation d'humidité	5,28 (4,54-6,14)	16,1 (13,9-18,8)	39,7 (31,0-50,7)	34,6 (23,7-50,5)	53,0 (32,1-87,7)	0,0059
Condensation	6,53 (5,58-7,65)	15,1 (12,8-17,8)	27,0 (20,8-34,9)	24,8 (16,8-36,8)	39,3 (24,0-64,4)	0,0119
Taches d'humidité	10,4 (8,98-12,1)	73,2 (62,5-85,8)	147 (110-195)	180 (113-287)	302 (149-612)	0,0019
<b>Difficultés de chauffage</b>	2,17 (1,95-2,42)	4,02 (3,55-4,56)	7,61 (6,06-9,57)	7,67 (5,34-11,0)	6,95 (4,33-11,1)	0,0063
<b>Dégâts des eaux</b>	1,86 (1,66-2,07)	2,65 (2,32-3,03)	3,80 (2,97-4,86)	4,21 (2,88-6,15)	4,11 (2,52-6,70)	0,0177
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,68 (0,61-0,77)	0,43 (0,37-0,49)	0,28 (0,22-0,35)	0,32 (0,21-0,47)	0,24 (0,14-0,39)	0,0894
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,63 (1,54-1,72)	1,61 (1,50-1,73)	1,60 (1,41-1,82)	1,35 (1,06-1,71)	1,37 (1,01-1,87)	0,0443
<b>Comportements des occupants</b>						
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>						0,6192
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	
<10 min	1,36 (0,96-1,92)	0,81 (0,53-1,25)	0,72 (0,27-1,92)	3,47 (0,43-28,3)	0,50 (0,03-7,91)	
≥10 min	1,08 (0,80-1,45)	0,75 (0,54-1,06)	1,01 (0,47-2,15)	2,69 (0,38-19,3)	1,67 (0,23-12,0)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>						0,4078
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	
<10 min	0,89 (0,75-1,07)	0,76 (0,61-0,95)	0,85 (0,54-1,35)	1,32 (0,53-3,29)	0,83 (0,33-2,12)	
≥10 min	0,66 (0,55-0,80)	0,55 (0,44-0,70)	0,66 (0,41-1,06)	1,22 (0,48-3,06)	0,64 (0,24-1,66)	
<b>Fréquence de ménage ≥hebdomadaire</b>	1,01 (0,92-1,10)	0,97 (0,86-1,09)	0,91 (0,72-1,15)	0,82 (0,56-1,18)	0,73 (0,45-1,18)	0,0772
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,05 (0,96-1,15)	1,12 (0,99-1,27)	1,15 (0,90-1,46)	1,11 (0,76-1,62)	1,06 (0,64-1,75)	0,3259

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour le FDep et type de logement. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 29** : Associations caractéristiques du logement et comportements des occupants avec la surface maximale moisie dans les zones les moins défavorisés

	Surface maximale moisie (n=21 057)				
	Petites taches OR (95% CI)	<0,2 m <sup>2</sup> OR (95% CI)	[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [ OR (95% CI)	[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ] OR (95% CI)	>3 m <sup>2</sup> OR (95% CI)
<b>Caractéristiques du logement</b>					
<b>Signes d'humidité</b>					
Sensation d'humidité	5,51 (4,75-6,38)	15,7 (13,4-18,4)	33,5 (26,6-42,1)	27,6 (19,9-38,2)	39,8 (24,5-64,6)
Condensation	5,26 (4,63-5,98)	11,7 (10,1-13,5)	21,8 (17,4-27,2)	14,7 (10,6-20,5)	23,5 (14,4-38,2)
Taches d'humidité	8,28 (7,23-9,47)	50,7 (43,8-58,7)	106 (82,9-137)	68,4 (48,9-95,7)	111 (64,8-192)
<b>Difficultés de chauffage</b>	2,26 (2,04-2,51)	3,37 (2,96-3,84)	5,02 (4,05-6,23)	4,92 (3,57-6,78)	5,78 (3,59-9,32)
<b>Dégâts des eaux</b>	1,46 (1,34-1,58)	2,01 (1,78-2,26)	3,37 (2,68-4,25)	3,45 (2,45-4,87)	2,68 (1,62-4,41)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,68 (0,61-0,75)	0,53 (0,46-0,61)	0,47 (0,37-0,59)	0,41 (0,29-0,58)	0,28 (0,17-0,46)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,56 (1,50-1,62)	1,72 (1,64-1,81)	1,85 (1,71-2,00)	1,63 (1,43-1,86)	1,96 (1,70-2,28)
<b>Comportements des occupants</b>					
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,26 (0,89-1,78)	1,06 (0,66-1,71)	0,63 (0,28-1,40)	0,73 (0,28-1,91)	1,47 (0,17-12,7)
≥10 min	1,13 (0,82-1,54)	0,98 (0,65-1,50)	0,73 (0,37-1,43)	0,44 (0,19-1,00)	1,27 (0,18-9,17)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,00 (0,83-1,20)	0,87 (0,67-1,13)	0,93 (0,57-1,51)	0,69 (0,37-1,31)	0,59 (0,23-1,53)
≥10 min	0,69 (0,57-0,83)	0,71 (0,55-0,93)	0,77 (0,47-1,26)	0,48 (0,25-0,91)	0,59 (0,23-1,52)
<b>Fréquence de ménage ≥ hebdomadaire</b>	0,91 (0,84-0,99)	0,99 (0,89-1,11)	0,84 (0,68-1,03)	1,07 (0,78-1,46)	0,58 (0,36-0,94)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,07 (0,98-1,18)	1,08 (0,94-1,24)	1,03 (0,81-1,33)	0,87 (0,58-1,29)	0,33 (0,14-0,76)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour l'urbanicité et type de logement. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 30 :** Associations caractéristiques du logement et comportements des occupants avec la surface maximale moisie dans les zones les plus défavorisées

	Surface maximale moisie (n= 19 713)					p- interaction
	Petites taches OR (95% CI)	<0,2 m <sup>2</sup> OR (95% CI)	[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [ OR (95% CI)	[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ] OR (95% CI)	>3 m <sup>2</sup> OR (95% CI)	
<b>Caractéristiques du logement</b>						
<b>Signes d'humidité</b>						
Sensation d'humidité	5,45 (4,73-6,28)	15,5 (13,4-17,9)	32,2 (25,5-40,6)	38,0 (27,0-53,4)	71,7 (41,2-124)	0,07
Condensation	6,23 (5,39-7,21)	13,9 (11,9-16,1)	23,3 (18,3-29,5)	28,8 (20,4-40,8)	58,1 (34,4-98,0)	<.0001
Taches d'humidité	10,4 (9,04-11,9)	69,6 (59,9-80,9)	139 (105-183)	153 (100-234)	344 (147-802)	<.0001
<b>Difficultés de chauffage</b>	2.35 (2.12-2.61)	3,63 (3,20-4,11)	6,47 (5,20-8,05)	8,76 (6,26-12,3)	10,6 (6,36-17,6)	0,007
<b>Dégâts des eaux</b>	1.74 (1.57-1.94)	2,67 (2,35-3,04)	3,25 (2,57-4,12)	3,45 (2,43-4,90)	5,95 (3,53-10,0)	<.0001
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0.67 (0.60-0.75)	0,48 (0,42-0,55)	0,30 (0,24-0,38)	0,27 (0,19-0,38)	0,25 (0,15-0,42)	0,02
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1.60 (1.52-1.68)	1,69 (1,59-1,81)	1,64 (1,46-1,85)	1,49 (1,23-1,81)	1,67 (1,28-2,18)	0,9557
<b>Comportements des occupants</b>						
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>						
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf,	0,44
<10 min	0,92 (0,65-1,30)	0,78 (0,50-1,20)	0,86 (0,34-2,18)	0,77 (0,18-3,25)	0,23 (0,02-2,56)	
≥10 min	0,81 (0,61-1,07)	0,72 (0,51-1,02)	0,98 (0,46-2,08)	0,99 (0,31-3,13)	0,64 (0,16-2,63)	
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>						
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	0,82
<10 min	0,92 (0,76-1,11)	0,81 (0,64-1,02)	0,93 (0,58-1,51)	0,80 (0,41-1,54)	0,59 (0,23-1,53)	
≥10 min	0,67 (0,56-0,82)	0,63 (0,49-0,80)	0,79 (0,49-1,29)	0,58 (0,30-1,14)	0,60 (0,23-1,57)	
<b>Fréquence de ménage ≥ hebdomadaire</b>	0.95 (0.87-1.05)	1,04 (0,92-1,17)	0,97 (0,77-1,21)	0,99 (0,71-1,39)	1,48 (0,84-2,64)	0,15
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1.12 (1.02-1.23)	1,05 (0,93-1,19)	1,18 (0,94-1,49)	0,94 (0,65-1,36)	0,81 (0,45-1,45)	0,43

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour l'urbanicité et type de logement. IQR : Écart interquartile.

**Annexe 31 : Associations entre caractéristiques du logement et comportements des occupants avec somme des surfaces moisies**

	<b>Somme des surfaces moisies (n=102 263)</b>				
	<b>Petites taches n=10 970 OR (95% CI)</b>	<b>&lt;0,2 m<sup>2</sup> n=7 980 OR (95% CI)</b>	<b>[0,2 m<sup>2</sup>-1 m<sup>2</sup>[ n=2 677 OR (95% CI)</b>	<b>[1 m<sup>2</sup>-3 m<sup>2</sup>] n=842 OR (95% CI)</b>	<b>&gt;3 m<sup>2</sup> n=446 OR (95% CI)</b>
<b>Caractéristiques du logement</b>					
<b>Signes d'humidité</b>					
Sensation d'humidité	3,92 (3,64-4,22)	11,8 (11,1-12,6)	28,0 (25,7-30,6)	35,8 (30,9-41,4)	47,1 (38,6-57,5)
Condensation	4,25 (3,96-4,58)	12,2 (11,4-13,0)	22,3 (20,4-24,4)	23,4 (20,2-27,2)	35,2 (28,8-43,0)
Taches d'humidité	7,16 (6,68-7,67)	39,0 (36,6-41,6)	137,6 (124,1-152,6)	137,5 (115,7-163,3)	195,0 (150,6-252,5)
<b>Difficultés de chauffage</b>	1,98 (1,88-2,08)	3,35 (3,18-3,54)	5,21 (4,80-5,66)	5,79 (5,03-6,68)	7,36 (6,07-8,93)
<b>Dégâts des eaux</b>	1,60 (1,53-1,68)	2,19 (2,08-2,31)	3,11 (2,86-3,39)	3,50 (3,01-4,07)	4,83 (3,92-5,94)
<b>Présence d'un système de ventilation</b>	0,72 (0,68-0,77)	0,50 (0,47-0,53)	0,35 (0,32-0,39)	0,36 (0,31-0,42)	0,28 (0,23-0,34)
<b>Ratio occupant-surface (↑ pour un IQR)</b>	1,55 (1,52-1,59)	1,67 (1,63-1,71)	1,78 (1,72-1,84)	1,74 (1,64-1,85)	1,78 (1,66-1,92)
<b>Comportements des occupants</b>					
<b>Ouverture des fenêtres en été</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	1,16 (0,99-1,37)	1,08 (0,90-1,30)	0,97 (0,70-1,33)	0,68 (0,42-1,10)	0,93 (0,43-2,04)
≥10 min	0,95 (0,83-1,10)	0,88 (0,75-1,04)	0,95 (0,72-1,24)	0,59 (0,40-0,87)	0,96 (0,49-1,85)
<b>Ouverture des fenêtres en hiver</b>					
Jamais	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
<10 min	0,94 (0,86-1,03)	0,87 (0,78-0,96)	0,88 (0,74-1,04)	0,66 (0,50-0,88)	0,74 (0,49-1,10)
≥10 min	0,67 (0,62-0,74)	0,66 (0,60-0,73)	0,74 (0,62-0,89)	0,68 (0,51-0,91)	0,72 (0,48-1,08)
<b>Fréquence de ménage ≥ hebdomadaire</b>	0,92 (0,88-0,96)	0,93 (0,89-0,98)	0,91 (0,84-0,98)	1,05 (0,91-1,21)	0,97 (0,80-1,18)
<b>Plus de cinq plantes d'intérieur</b>	1,09 (1,04-1,14)	1,06 (1,01-1,12)	1,03 (0,94-1,12)	0,87 (0,74-1,02)	0,84 (0,67-1,06)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles logistiques polytomiques non ordinaux, ajustés pour le FDep, l'urbanicité et type de logement. IQR : Écart interquartile.

## 8.5. Résultats complémentaires Objectif 2b

**Annexe 32** : Comparaison entre les participants inclus et non inclus dans les analyses principales de l'objectif 2b

	<b>Tous (N=119 430)</b>	<b>Exclus (N=90 834)</b>	<b>Inclus (N=28 596)</b>	<b>P</b>
<b>Age, moyenne (ET)</b>	52,8 (13,4)	52,2 (13,6)	54,6 (12,4)	<,0001
<b>Sexe, n (%)</b>	65 042 (54,5)	50 193 (55,3)	14 849 (51,9)	<,0001
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				<,0001
<Bac	25 409 (21,6)	20 231 (22,6)	5178 (18,3)	
Bac	18 536 (15,7)	14 285 (16,0)	4251 (15,0)	
Bac+2/+3	31 711 (26,9)	23 800 (26,6)	7911 (28,0)	
≥ Bac +4	42 046 (35,7)	31 104 (34,8)	10942 (38,7)	
Manquant	1728	1414	314	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	11 688 (10,0)	9 496 (10,7)	2 192 (7,7)	<,0001
Manquant	2508	2312	196	
<b>Type de logement, maisons, n (%)</b>	78 207 (66,9)	58 230 (66,0)	19 977 (69,9)	<,0001
Manquant	2540	2540	0	
<b>Ratio occupant-surface, médiane (IQR)*</b>	2,44 (1,67-3,33)	2,50 (1,67-3,45)	2,30 (1,65-3,33)	<,0001
<b>Odeur de moisi, n (%)</b>	2 813 (2,5)	2 230 (2,6)	583 (2,1)	<,0001
Manquant	4775	4256	519	
<b>Moisissures visibles dans le logement, n (%)</b>	24 437 (22,6)	18 076 (22,7)	6 361 (22,2)	0,091
Manquant	11316	11316	0	

ET : Ecart type. IQR : Écart interquartile

**Annexe 33 :** Associations entre exposition aux moisissures et asthme actuel avec des ajustements supplémentaires dans les modèles

Tous (n=26 974)	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)**	OR (IC 95%)***	OR (IC 95%)****	OR (IC 95%)†
<b>Odeur de moisi</b>	1,56 (1,20-2,03)	1,48 (1,07-2,04)	1,56 (1,20-2,03)	1,66 (1,27-2,16)	1,56 (1,20-2,03)
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,38 (1,25-1,53)	1,36 (1,20-1,54)	1,38 (1,25-1,53)	1,38 (1,24-1,53)	1,38 (1,25-1,53)
<b>Surface moisie maximale</b>					
Pas de moisissure	réf,	réf,	réf,	réf,	réf.
Petites taches	1,29 (1,14-1,47)	1,29 (1,11-1,50)	1,29 (1,14-1,47)	1,28 (1,12-1,46)	1,29 (1,14-1,47)
<0,2 m <sup>2</sup>	1,59 (1,36-1,86)	1,54 (1,27-1,87)	1,59 (1,36-1,86)	1,57 (1,34-1,85)	1,59 (1,36-1,86)
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,34 (0,97-1,86)	1,30 (0,88-1,93)	1,35 (0,97-1,86)	1,41 (1,01-1,95)	1,34 (0,97-1,85)
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,23 (0,74-2,06)	1,55 (0,89-2,71)	1,23 (0,74-2,06)	1,31 (0,79-2,20)	1,23 (0,74-2,06)
>3 m <sup>2</sup>	1,57 (0,79-3,11)	0,80 (0,27-2,41)	1,57 (0,79-3,11)	1,76 (0,88-3,52)	1,56 (0,79-3,10)
	p de tendance<,0001				
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie</b>	1,47 (1,27-1,69)	1,41 (1,18-1,69)	1,47 (1,27-1,69)	1,54 (1,33-1,79)	1,46 (1,27-1,69)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique.

\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep (modèle principal).

\*\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et l'IMC.

\*\*\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et la zone géographique (rurale/urbaine).

\*\*\*\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et le ratio occupant-surface.

† : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et la région.

**Annexe 34 :** Associations entre l'exposition aux moisissures et l'asthme actuel en fonction des différents sous-groupes

	Tous n=26 974 OR (IC 95%)	Délai de réponse ≤12 mois n=8 942 OR (IC 95%)	Sans système ventilation n=3 367 OR (IC 95%)	Difficulté de chauffage n=3 339 OR (IC 95%)	Non-fumeur ou occasionnel n=24 725 OR (IC 95%)*	Fréquence de ménage <hebdomadaire n=10 984 OR (IC 95%)	Habite au moins 1 ans dans le logement n=22 009 OR (IC 95%)
<b>Odeur de moisi</b>	1,56 (1,20-2,03)	1,58 (1,04-2,42)	2,07 (1,24-3,44)	1,57 (1,07-2,30)	1,55 (1,17-2,05)	1,72 (1,15-2,57)	1,54 (1,15-2,07)
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,38 (1,25-1,53)	1,66 (1,40-1,97)	1,45 (1,09-1,93)	1,33 (1,18-1,49)	1,38 (1,24-1,53)	1,55 (1,33-1,81)	1,36 (1,22-1,53)
<b>Surface moisie maximale</b>							
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
Petites taches	1,29 (1,14-1,47)	1,64 (1,33-2,01)	1,47 (1,04-2,09)	1,23 (1,06-1,42)	1,32 (1,16-1,51)	1,50 (1,24-1,81)	1,30 (1,13-1,49)
<0,2 m <sup>2</sup>	1,59 (1,36-1,86)	1,76 (1,35-2,30)	1,35 (0,89-2,06)	1,63 (1,36-1,96)	1,51 (1,28-1,79)	1,72 (1,35-2,19)	1,56 (1,31-1,86)
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,34 (0,97-1,86)	1,89 (1,15-3,08)	1,34 (0,65-2,78)	1,08 (0,69-1,68)	1,35 (0,96-1,92)	1,76 (1,13-2,74)	1,34 (0,93-1,94)
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,23 (0,74-2,06)	1,09 (0,45-2,64)	1,43 (0,46-4,40)	1,56 (0,84-2,90)	1,27 (0,75-2,15)	1,11 (0,46-2,67)	1,15 (0,65-2,02)
>3 m <sup>2</sup>	1,57 (0,79-3,11)	1,54 (0,40-5,97)	5,87 (2,07-16,7)	1,09 (0,36-3,31)	1,69 (0,85-3,37)	1,01 (0,27-3,77)	1,15 (0,47-2,80)
	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance=0,007	p de tendance=0,076	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie</b>	1,47 (1,27-1,69)	1,72 (1,36-2,17)	1,44 (1,01-2,03)	1,45 (1,21-1,72)	1,48 (1,27-1,72)	1,60 (1,29-1,99)	1,48 (1,26-1,74)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

Pièces de vie :

**Annexe 35 :** Associations entre exposition aux moisissures et score de symptômes d'asthme avec des ajustements supplémentaires

	aRSM (IC 95%)*	aRSM (IC 95%)**	aRSM (IC 95%)***	aRSM (IC 95%)****	aRSM (IC 95%)‡
<b>Odeur de moisi</b>	1,60 (1,36-1,88)	1,60 (1,32-1,94)	1,60 (1,36-1,88)	1,64 (1,39-1,94)	1,59 (1,36-1,87)
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,40 (1,32-1,48)	1,42 (1,32-1,53)	1,40 (1,32-1,48)	1,39 (1,31-1,48)	1,40 (1,32-1,49)
<b>Surface moisie maximale</b>					
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
Petites taches	1,34 (1,24-1,44)	1,38 (1,26-1,51)	1,34 (1,24-1,44)	1,34 (1,24-1,44)	1,34 (1,25-1,44)
<0.2 m <sup>2</sup>	1,44 (1,31-1,59)	1,41 (1,25-1,59)	1,44 (1,31-1,59)	1,41 (1,28-1,56)	1,45 (1,31-1,59)
[0.2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,60 (1,33-1,92)	1,60 (1,28-2,00)	1,60 (1,33-1,92)	1,65 (1,36-1,99)	1,60 (1,33-1,92)
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,49 (1,12-1,98)	1,75 (1,26-2,42)	1,49 (1,12-1,98)	1,53 (1,14-2,05)	1,49 (1,13-1,98)
>3 m <sup>2</sup>	1,69 (1,11-2,58)	1,62 (0,95-2,74)	1,69 (1,11-2,58)	1,81 (1,16-2,82)	1,70 (1,12-2,59)
	p de tendance<,0001				
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie</b>	1,39 (1,27-1,51)	1,41 (1,26-1,56)	1,39 (1,27-1,51)	1,39 (1,27-1,52)	1,40 (1,28-1,52)

Rapports de score moyen (RSM) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles binomiaux négatifs.

\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep (modèle principal).

\*\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et l'IMC.

\*\*\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et la zone géographique (rurale/urbaine).

\*\*\*\* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et le ratio occupant-surface.

‡ : Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement, le FDep et la région.

**Annexe 36 :** Associations entre exposition aux moisissures et score de symptômes d'asthme selon des différents sous-groupes

	Tous n=27 866 RSM (IC 95%)	Délai de réponse ≤12 mois n=9 220 RSM (IC 95%)	Sans système ventilation n=3 460 RSM (IC 95%)	Difficulté de chauffage n=3 472 RSM (IC 95%)	Non-fumeur ou occasionnel n=25 551 RSM (IC 95%)*	Fréquence de ménage <hebdomadaire n=11 401 RSM (IC 95%)	Habite au moins 1 ans dans le logement n=22 742 RSM (IC 95%)
<b>Odeur de moisi</b>	1,60 (1,36-1,88)	1,73 (1,34-2,24)	1,56 (1,13-2,14)	1,27 (1,02-1,57)	1,55 (1,17-2,05)	1,51 (1,17-1,95)	1,67 (1,40-1,99)
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,40 (1,32-1,48)	1,54 (1,39-1,71)	1,51 (1,30-1,76)	1,34 (1,18-1,52)	1,38 (1,24-1,53)	1,46 (1,33-1,60)	1,42 (1,33-1,52)
<b>Surface moisie maximale</b>							
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.	réf.
Petites taches	1,34 (1,24-1,44)	1,48 (1,31-1,68)	1,50 (1,24-1,82)	1,32 (1,13-1,54)	1,36 (1,26-1,47)	1,39 (1,24-1,55)	1,38 (1,28-1,50)
<0.2 m <sup>2</sup>	1,44 (1,31-1,59)	1,59 (1,35-1,88)	1,43 (1,14-1,80)	1,33 (1,11-1,59)	1,44 (1,29-1,59)	1,55 (1,34-1,79)	1,43 (1,29-1,59)
[0.2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,60 (1,33-1,92)	1,68 (1,24-2,27)	1,38 (0,93-2,04)	1,51 (1,14-2,00)	1,71 (1,40-2,09)	1,71 (1,31-2,24)	1,63 (1,32-2,00)
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,49 (1,12-1,98)	1,71 (1,10-2,66)	2,17 (1,22-3,87)	1,17 (0,77-1,78)	1,50 (1,11-2,04)	1,44 (0,91-2,27)	1,45 (1,07-1,96)
>3 m <sup>2</sup>	1,69 (1,11-2,58)	1,85 (0,86-4,01)	2,78 (1,24-6,20)	1,50 (0,85-2,66)	1,77 (1,14-2,76)	1,34 (0,68-2,66)	1,60 (0,99-2,59)
	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie</b>	1,39 (1,27-1,51)	1,49 (1,29-1,73)	1,39 (1,15-1,69)	1,21 (1,04-1,41)	1,48 (1,27-1,72)	1,47 (1,28-1,67)	1,41 (1,28-1,55)

Rapports de score moyen (RSM) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles binomiaux négatifs ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep. \* : Ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

**Annexe 37 :** Associations entre exposition aux moisissures et chacun de symptômes du score de symptômes d'asthme

	Réveil avec une sensation de gêne respiratoire	Réveil dû à une crise d'essoufflement	Crise d'essoufflement au repos	Crise d'essoufflement après un effort intense	Sifflements dans la poitrine accompagnés de crises d'essoufflement
	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*
<b>Odeur de moisi</b>	1,86 (1,47 - 2,34)	1,75 (1,14 - 2,68)	1,97 (1,43 - 2,70)	1,51 (1,24 - 1,85)	1,69 (1,24 - 2,31)
<b>Moisissures visibles dans le logement</b>	1,43 (1,30 - 1,57)	1,37 (1,14 - 1,64)	1,67 (1,46 - 1,91)	1,45 (1,35 - 1,56)	1,47 (1,29 - 1,66)
<b>Surface moisie maximale</b>					
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.	réf.	
Petites taches	1,36 (1,21-1,53)	1,18 (0,94-1,49)	1,58 (1,34-1,87)	1,41 (1,29-1,55)	1,39 (1,19-1,62)
<0,2 m <sup>2</sup>	1,46 (1,25-1,70)	1,50 (1,13-1,99)	1,70 (1,38-2,11)	1,53 (1,36-1,73)	1,54 (1,26-1,88)
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,70 (1,29-2,25)	2,17 (1,38-3,42)	2,12 (1,46-3,08)	1,37 (1,08-1,74)	2,01 (1,43-2,83)
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,97 (1,32-2,96)	1,61 (0,73-3,56)	2,11 (1,20-3,69)	1,51 (1,06-2,15)	1,03 (0,51-2,07)
>3 m <sup>2</sup>	1,66 (0,86-3,22)	3,38 (1,40-8,12)	2,03 (0,84-4,87)	1,77 (1,05-2,99)	1,97 (0,87-4,44)
	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie</b>	1,41 (1,23 - 1,62)	1,71 (1,35 - 2,17)	1,72 (1,43 - 2,07)	1,32 (1,18 - 1,47)	1,54 (1,29 - 1,84)

Odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep.

**Annexe 38 : Caractéristiques selon le contrôle de l'asthme**

	Score ACT			p
	Tous (n=1 925)	≥20 (n=1 635)	<20 (n=290)	
<b>Age, moyenne (ET)</b>	51,9 (12,8)	51,4 (12,8)	54,6 (12,4)	<,0001
<b>Sexe, Femmes, n (%)</b>	1048 (54,4)	858 (52,5)	190 (65,5)	<,0001
<b>Niveau d'éducation, n (%)</b>				<,0001
<Bac	298 (15,7)	233 (14,4)	65 (22,8)	
Bac	277 (14,6)	228 (14,1)	49 (17,2)	
Bac+2/+3	551 (29,0)	467 (28,9)	84 (29,5)	
≥ Bac +4	777 (40,8)	690 (42,6)	87 (30,5)	
<b>Fumeur quotidien, n (%)</b>	167 (8,7)	134 (8,2)	33 (11,5)	0,07
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>, n (%)</b>				<,0001
<18,5	22 (1,7)	16 (1,4)	6 (3,2)	
[18,5-25[	626 (47,6)	558 (49,5)	68 (36,2)	
[25-30[	445 (33,8)	383 (34,0)	62 (33,0)	
≥30	223 (16,9)	171 (15,2)	52 (27,7)	
<b>Neutrophiles, médiane (IQR)</b>	3299,19 (2664,47, 4072,72)	3253,10 (2650,50, 4015,00)	3461,35 (2797,90, 4284,90)	0,01
<b>Eosinophiles, médiane (IQR)</b>	201,45 (128,75, 324,25)	200,22 (129,20, 320,40)	212,00 (122,45, 334,69)	0,76
<b>Type de logement, maisons, n (%)</b>	1293 (67,2)	1103 (67,5)	190 (65,5)	0,51
<b>Odeur de moisi, n (%)</b>	58 (3,1)	44 (2,8)	14 (5,0)	0,047
<b>Moisissures visibles dans le logement, n (%)</b>	568 (29,5)	471 (28,8)	97 (33,4)	0,11
<b>Moisissures visibles dans les pièces de vie, n (%)</b>	225 (11,9)	181 (11,2)	44 (15,7)	0,03

ET : Ecart type. IQR : Écart interquartile

**Annexe 39 :** Associations entre autres indicateurs de contamination avec asthme actuel et score de symptômes d'asthme

	<b>Asthme actuel</b>	<b>Score de symptômes d'asthme</b>	<b>Contrôle de l'asthme</b>
	<b>OR (IC 95%)*</b>	<b>aRSM (IC 95%)<sup>‡</sup></b>	<b>OR (IC 95%)*</b>
<b>Somme des surfaces moisies dans le logement</b>			
Pas de moisissure	réf.	réf.	réf.
Petites taches	1,24 (1,08-1,43)	1,30 (1,20-1,40)	1,03 (0,69-1,55)
<0,2 m <sup>2</sup>	1,54 (1,33-1,79)	1,43 (1,30-1,56)	1,76 (1,21-2,57)
[0,2 m <sup>2</sup> -1 m <sup>2</sup> [	1,55 (1,21-1,98)	1,65 (1,42-1,91)	1,33 (0,68-2,58)
[1 m <sup>2</sup> -3 m <sup>2</sup> ]	1,18 (0,73-1,92)	1,53 (1,18-1,99)	1,96 (0,55-6,92)
>3 m <sup>2</sup>	1,60 (0,88-2,91)	1,69 (1,17-2,44)	1,63 (0,37-7,19)
	p de tendance<,0001	p de tendance<,0001	p de tendance =0.016
<b>Moisissures et humidité</b>			
Pas de moisissures ni humidité	réf.	réf.	réf.
Signes d'humidité <sup>1</sup>	1,25 (1,07-1,45)	1,40 (1,28-1,52)	0,86 (0,55-1,35)
Moisissures visibles	1,29 (1,13-1,47)	1,32 (1,22-1,42)	1,17 (0,80-1,70)
Moisissures avec signes d'humidité	1,62 (1,41-1,87)	1,69 (1,56-1,84)	1,46 (1,00-2,14)
<b>Toute exposition<sup>2</sup></b>	<b>1,38 (1,26-1,52)</b>	<b>1,45 (1,37-1,53)</b>	<b>1,18 (0,91-1,55)</b>

Odds ratio (OR) ou Rapports de score moyen (RSM) et intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) estimés par des modèles de régression logistique (\*) ou (‡) binomiaux négatifs respectivement. Ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau d'éducation, le type de logement et le FDep. <sup>1</sup> : Signes d'humidité (condensation, sensation d'humidité et taches d'humidité). <sup>2</sup> : présence de signes d'humidité, d'odeur de moisi ou des moisissures visible

**Titre :** Phénotypes inflammatoires de l'asthme : caractérisation, évolution et association avec l'exposition aux moisissures de l'air intérieur dans la cohorte CONSTANCES

**Mots clés :** Asthme, Phénotypes, Inflammation, Surface moisie, Environnement intérieur, Population générale

**Résumé :** L'asthme est une maladie hétérogène englobant plusieurs phénotypes, dont les phénotypes inflammatoires. Ces phénotypes inflammatoires qui permettent une meilleure prise en charge de l'asthme, n'avaient jamais été identifiés et caractérisés chez l'adulte en population générale, et leurs facteurs de risque sont encore mal connus. L'asthme est une maladie multifactorielle et l'exposition aux moisissures est un facteur de risque évitable. Nos objectifs étaient d'identifier et de caractériser quatre phénotypes inflammatoires sanguins de l'asthme en population générale, d'identifier les déterminants de la contamination par les moisissures (odeur, moisissures visibles et surface moisie) dans les logements Français et d'étudier les associations entre cette exposition et l'asthme dont les phénotypes inflammatoires. Les données de la plus grande cohorte Française en population générale, CONSTANCES, ont été utilisées. L'asthme et l'exposition aux moisissures ont été évalués par questionnaires. Les phénotypes inflammatoires ont été identifiés à partir des éosinophiles et des neutrophiles sanguins. Les phénotypes paucigranulocytaire, neutrophilique, éosinophilique et mixte étaient observés chez 57%, 6%, 33% et 4% des 15 019 asthmatiques actuels, respectivement. Ils étaient associés à des expressions cliniques distinctes de l'asthme.

Trois quarts des asthmatiques avaient le même phénotype au suivi, et ceux avec un phénotype éosinophilique avaient un risque plus élevé d'avoir un asthme persistant. Plus de 20% des 110 470 participants déclaraient des moisissures dans leur logement en 2019, dont environ 3% une surface moisie  $\geq 0,2$  m<sup>2</sup>. Avoir des difficultés de chauffage, un dégât des eaux, ou un ratio occupant-surface élevé étaient positivement associés, alors que la présence d'un système de ventilation et l'ouverture des fenêtres en hiver étaient inversement associées à la surface moisie. Les moisissures visibles et la surface moisie étaient positivement associées à l'asthme actuel et au score de symptômes d'asthme, mais pas aux phénotypes inflammatoires. Ces résultats mettent en évidence pour la première fois l'importance des phénotypes inflammatoires sanguins en tant que déterminants de la persistance de l'asthme chez l'adulte en population générale. Ils apportent de nouvelles connaissances sur les déterminants de la contamination par les moisissures et pour la première fois de la surface moisie. Ils soulignent la nécessité de mettre en place des mesures préventives vis-à-vis de la contamination par les moisissures afin de réduire le risque de développement ou l'aggravation de l'asthme.

**Title:** Inflammatory phenotypes of asthma: characterization, evolution, and association with indoor air mould exposure in CONSTANCES

**Keywords:** Asthma, Phenotypes, Inflammation, Mouldy area, Indoor air, Population-based cohort

**Abstract:** Asthma is a heterogeneous disease encompassing several phenotypes including inflammatory phenotypes. These inflammatory phenotypes, which enable asthma to be better managed, have never been identified and characterised in adults in the general population, and their risk factors are still poorly understood. Asthma is a multifactorial disease, and mould exposure is a preventable risk factor. Our aims were to identify and characterise four blood inflammatory phenotypes of asthma in the general population, to identify the determinants of mould contamination (odour, visible mould, and mouldy area size) in French dwellings and to study the associations between this exposure and asthma, including the inflammatory phenotypes. Data from the largest French population-based CONSTANCES cohort, were used. Asthma and mould exposure were assessed using questionnaires. Inflammatory phenotypes were identified based on blood eosinophils and neutrophils. Paucigranulocytic, neutrophilic, eosinophilic, and mixed phenotypes accounted for 57%, 6%, 33% and 4%, respectively, of the 15,019 participants with current asthma. They were associated with distinct clinical expressions of asthma.

Around 75% of asthmatics had the same phenotype at follow-up, and those with an eosinophilic phenotype had a higher risk of persistent asthma. Over 20% of the 110,470 participants reported visible mould in their dwellings in 2019, and around 3% reported a mouldy area size  $\geq 0.2$  m<sup>2</sup>. Having heating difficulties, water damage, or a high occupant-surface ratio were positively associated, while the presence of a ventilation system and the opening windows in winter were inversely associated with mouldy area size. Visible mould and mouldy area size were positively associated with current asthma and asthma symptom score, but not with inflammatory phenotypes. These results highlight for the first time the importance of blood inflammatory phenotypes as determinants of adult persistent asthma in the general population. They provide new insights into the determinants of mould contamination and, for the first time, of mouldy area size. They highlight the need to implement preventive measures against mould contamination to reduce the risk of developing or worsening asthma.