Université de Lille Faculté de Pharmacie de Lille
Année Universitaire 2017/2018

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE,
FILIERE INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Soutenu publiquement le 18 Juin 2018
Par M^me^ Anaïs HAVET

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Pollution de l'air extérieur, 8-isoprostane exhalé et phénotypes d'asthme chez les adultes dans l'étude EGEA

Membres du jury :

Président : M^me^ ALLORGE Delphine, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au Pôle de Biologie Pathologie Génétique, institut de biochimie et de biologie moléculaire, service de toxicologie et génopathies, Lille.

Assesseurs : M^me^ JONCQUEL Marie, Praticien Hospitalier au Pôle de Biologie Pathologie Génétique, service Biochimie Métabolique, Lille.
M. BOTTON Jérémie, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences à l'Université de Paris Sud 11.

Membres extérieurs : M. COURCOT Dominique, Professeur des Universités et Directeur de l'Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant de l'Université du Littoral Côte D'opale, Dunkerque.
M. MATRAN Régis, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à l'hôpital Calmette, service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires.

Directrice de thèse : M^me^ NADIF Rachel, Chargée de Recherche, Docteur, Habilitation à Diriger des Recherches et Directrice adjointe de l'unité INSERM UMR-S 1168, Vieillissement et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé publique, Villejuif.

Faculté de Pharmacie
de Lille

Université de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Je tiens à remercier chaleureusement ma directrice de thèse Rachel Nadif de la confiance qu'elle m'a accordée, pour sa disponibilité, son aide et ses précieux conseils. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse toute ma reconnaissance.

J'adresse mes remerciements à Delphine Allorge d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury de thèse, et je remercie Marie Joncquel, Régis Matran, Jérémie Botton et Dominique Courcot pour leur participation.

Merci à Lydia Nikasinovic de m'avoir épaulé dès ma première année d'internat et pour sa bienveillance.

Merci à Régis Matran et à Farid Zerimech pour leur accueil et leur écoute lors de mes présentations sur Lille.

Mes remerciements vont également à mes collègues et particulièrement à Miora pour son aide et sa gentillesse.

Je remercie vivement le groupe coopératif EGEA qui a rendu ce travail possible : **Coordination** : F Kauffmann; V Siroux (épidémiologie) ; F Demenais (génétique); I Pin (clinique) ; R Nadif (biologie).
Epidémiologie respiratoire : Inserm U 700, Paris M Korobaeff (Egea1), F Neukirch (Egea1); Inserm U 707, Paris : I Annesi-Maesano ; Inserm CESP/U 1018, Villejuif : F Kauffmann, N Le Moual, R Nadif, MP Oryszczyn ; Inserm U 823, Grenoble : V Siroux
Génétique : Inserm U 393, Paris : J Feingold ; Inserm U 946, Paris : E Bouzigon, F Demenais, MH Dizier; CNG, Evry : I Gut (maintenant CNAG), M Lathrop (maintenant CEPH/ Mc Gill).
Centres cliniques : Grenoble : I Pin, C Pison; Lyon : D Ecochard (Egea1), F Gormand, Y Pacheco ; Marseille : D Charpin (Egea1), D Vervloet ; Montpellier : J Bousquet ; Paris Cochin : A Lockhart (Egea1), R Matran (maintenant à Lille) ; Paris Necker : E Paty, P Scheinmann ; Paris-Trousseau : A Grimfeld, J Just.
Management des données et de la qualité : Inserm ex-U155 (Egea1) : J Hochez ; Inserm CESP/U 1018, Villejuif : N Le Moual, Inserm ex-U780 : C Ravault ; Inserm ex-U794 : N Chateigner ; Grenoble : J Ferran.

Merci à Valérie Siroux, Nicole Le Moual, Margaux Sanchez et Nino Küenzli pour leurs précieuses suggestions durant les séminaires et la rédaction de l'article.

J'adresse mes derniers remerciements à ma famille et à mes proches qui ont contribué à ma réussite et qui ont toujours su me réconforter et m'épauler.

Petit clin d'œil à mon rayon de soleil, j'espère te rendre fier.

- **ISSUES DES TRAVAUX DE MASTER 2**

› COMMUNICATIONS ECRITES

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

- **ISSUES DU TRAVAIL DE THESE**

› COMMUNICATIONS ECRITES

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

› COMMUNIQUE DE PRESSE ASSOCIE

More evidence shows exposure to traffic and outdoor air pollution increases risk of asthma. *European Respiratory Society*. 5 Avril 2018. https://www.ersnet.org/the-society/news/more-evidence-shows-exposure-to-traffic-and-outdoor-air-pollution-increases-risk-of-asthma

› COMMUNICATIONS ORALES

A Havet, F Zerimech, M Sanchez, H Huyvaert, V Siroux, N Le Moual, B Jacquemin, R Matran, R Nadif. Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults of EGEA study. Séminaire d'Epidemiologie respiratoire Novembre 2016, Paris.

A Havet, F Zerimech, M Sanchez, H Huyvaert, V Siroux, N Le Moual, B Jacquemin, R Matran, R Nadif. Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults of EGEA study. Journées de la Recherche Respiratoire Octobre 2016, Nice.

› COMMUNICATIONS PAR AFFICHE

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

B2CA β_2 agoniste à courte durée d'action

B2LA β_2 agoniste à longue durée d'action

CSI Corticoïdes Stéroïdiens Inhalés

CVF Capacité Vitale Forcée

EFR Exploration Fonctionnelle Respiratoire

EGEA Etude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme

ERO Espèces Réactives de l'Oxygène

ERS European Respiratory Society

ESCAPE European Study of Cohorts for Air Pollution Effects

GINA Global Initiative for Asthma

HRB HypeRréactivité Bronchique

IC Intervalle de Confiance

IFEN Institut Français de l'Environnement

LD Limite de Détection

NO_2 Dioxyde d'azote

NOx Oxydes d'azote

O_3 Ozone

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OR « *Odds Ratio* » ou rapport de cotes

PM *« Particulate Matter »* ou particules de l'air extérieur en suspension

VEMS Volume Expiratoire Maximale en une Seconde

REMERCIEMENTS **7**
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS **9**
GLOSSAIRE **11**
ETAT DE LA QUESTION **15**
I. L'asthme 15
I.1. Quelques chiffres 15
I.2. Clinique et mécanismes physiopathologiques 16
I.3. Diagnostic et traitement 17
I.4. Déterminants de l'asthme 20
I.5. Phénotypes et endotypes d'asthme 22
II. La pollution de l'air extérieur 27
II.1. Définition des principaux polluants de l'air extérieur 27
II.2. Pollution de l'air extérieur et santé 31
III. Le stress oxydant et le 8-isoprostane 33
III.1. Définition du stress oxydant 33
III.2. Le 8-isoprostane 34
III.3. Le 8-isoprostane et la santé 35
HYPOTHESE ET OBJECTIFS DE LA THESE **37**
MATERIELS ET METHODES **39**
I. L'étude EGEA 39
II. Définition des phénotypes d'asthme 41
III. Collection des condensats de l'air expiré et dosage du 8-isoprostane 44
IV. Procédure d'estimation des niveaux de pollution de l'air extérieur 45
V. Sélection de la population d'étude 48
VI. Stratégie d'analyse 51
RESULTATS **55**
I. Description des participants 55
I.1. En fonction du statut asthmatique 55
I.2. En fonction de la concentration du 8-isoprostane exhalé et de la limite de détection 55
II. Description de la moyenne géométrique du 8-isoprostane exhalé 58
II.1. En fonction des caractéristiques des participants 58
II.2. En fonction de l'utilisation des corticoïdes stéroïdiens inhalés et oraux 59
III. Description des niveaux de pollution de l'air extérieur 60
IV. Etude des associations dans le cadre du premier objectif 61
IV.1. Pollution de l'air extérieur et phénotypes d'asthme 61
IV.2. Concentration du 8-isoprostane exhalé et phénotypes d'asthme 63
IV.3. Pollution de l'air extérieur et concentration du 8-isoprostane exhalé 64
V. Etude des associations dans le cadre du second objectif 69
V.1. Pollution de l'air extérieur et persistance des phénotypes d'asthme 69
V.2. Concentration du 8-isoprostane exhalé et persistance des phénotypes d'asthme 69
DISCUSSION ET PERSPECTIVES **71**
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **83**
ANNEXES **93**
ARTICLE SCIENTIFIQUE **119**
AUTORISATION DE SOUTENANCE **121**
RESUME **123**

I. L'asthme

I.1. Quelques chiffres

Les maladies respiratoires chroniques constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité [1], avec un décès sur six dans le monde [2] et un décès sur huit en Europe. Elles sont principalement représentées par la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et par l'asthme. Les DALYS (*Disability-Adjusted Life Year*) mesurent la charge de morbidité globale, et sont exprimées par le nombre cumulé d'années de vie perdues à cause d'un mauvais état de santé, d'un handicap ou d'une mort précoce. En 2016, la BPCO et l'asthme se classaient parmi les trente principales causes de DALYS dans le monde [3], et 420 000 décès étaient attribuables à l'asthme [3]. L'asthme est la maladie respiratoire chronique la plus répandue dans le monde dont la prévalence a augmenté de 17,2 % entre 2006 et 2016 et qui touche actuellement 339 millions de personnes [4]. Cette pathologie concerne plus de 30 millions de personnes en Europe [5] parmi lesquels un tiers ont moins de 45 ans [2], et environ 4 millions de personnes en France, soit une prévalence de 5 à 10 % chez les adultes et de 10 à 15 % chez les enfants [6].

Dans les études médico-économiques, le coût total se décompose en coûts directs et en coûts indirects. Les coûts directs correspondent principalement à la prise en charge de la maladie c'est-à-dire aux hospitalisations, aux consultations en ville et en ambulatoire, au diagnostic, aux traitements, aux ressources humaines impliquées telles que le paramédical et les transports. Les coûts indirects sont essentiellement liés à la perte de productivité due aux arrêts de travail, aux handicaps et à la mortalité précoce. Selon the *European Respiratory society* (ERS), les coûts directs de l'asthme en Europe représentent 19,5 milliards d'euros, les couts indirects 14,4 milliards et les coûts en termes de DALYS 38,3 milliards, soit un total de plus de 72 milliards par an [2]. Les coûts liés à l'asthme sont variables d'un pays à l'autre, et en Europe le coût moyen a été évalué à environ 1500 euros par patient et par an, incluant tous les niveaux de sévérité d'asthme [5]. Le coût annuel moyen pour un patient avec un asthme contrôlé est de l'ordre de 500 euros contre 2 200 euros pour un patient avec un asthme non contrôlé [7].

I.2. Clinique et mécanismes physiopathologiques

Les symptômes de l'asthme sont un essoufflement, des sifflements dans la poitrine, une toux et une sensation d'oppression thoracique [8]. Ils peuvent être exacerbés après un effort physique, une exposition au froid, aux virus et aux allergènes [9]. L'asthme peut être occasionnel, lorsque les crises surviennent ponctuellement en présence d'un ou plusieurs facteurs déclenchant : l'asthme est alors dit intermittent. Il est parfois persistant s'il subsiste tout au long de l'année, et peut-être plus ou moins sévère selon l'intensité et la fréquence des crises [10]. L'asthme dans sa forme la plus grave se caractérise par un bronchospasme majeur, une impossibilité de parler, des troubles de la vigilance, une cyanose, une tachycardie et une polypnée. Le pronostic vital peut être engagé nécessitant une hospitalisation. Le spectre des symptômes cliniques peut être très différent d'un patient à l'autre et très varié chez un même patient dans le temps.

L'asthme est une maladie qui est reconnue depuis l'antiquité et signifie en grec « un souffle court » ou « une respiration difficile » [11], et à cette époque l'asthme se définissait uniquement par un ensemble de symptômes. Il faut attendre le 19^{e} siècle pour que l'asthme soit également associé à une obstruction des voies respiratoires ainsi qu'à un remodelage aérien [11]. En effet, au niveau physiopathologique, la crise d'asthme se traduit par une obstruction bronchique réversible spontanément ou à l'aide d'un médicament. Cette obstruction s'accompagne d'un épaississement de la paroi bronchique, d'une hypersécrétion du mucus, et d'un processus inflammatoire caractérisé par un infiltrat cellulaire. Cet infiltrat est principalement composé de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes. L'obstruction s'accompagne aussi d'une hyperréactivité bronchique (HRB) correspondant à une réaction exagérée des bronches lors de l'exposition à un stimulus.

Une succession d'étapes peut être distinguée dans l'apparition de l'asthme :

-une réaction immédiate après l'inhalation de l'antigène, caractérisée principalement par une broncho constriction

-une réaction tardive caractérisée par un processus inflammatoire important

-un passage à la chronicité avec une succession de crises accompagnées d'une HRB, d'une inflammation chronique et d'une fibrose bronchique [12].

L'asthme peut avoir une composante allergique [13]. Le processus allergique se définit par une phase de sensibilisation où la première introduction de l'allergène est reconnue par les cellules présentatrices de l'antigène telles que les cellules dendritiques, et une réponse immunitaire *T-helper* 2 (Th2) se met alors en place (Figure 1).

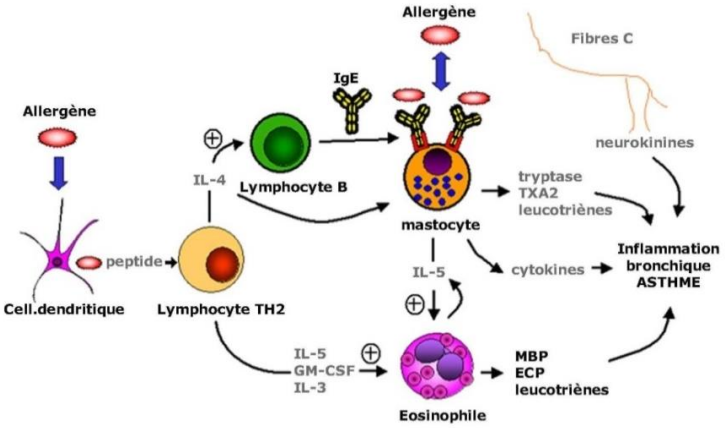


Figure 1. Physiopathologie de l'asthme allergique.

La voie Th2 active la production de lymphocytes B induisant la formation d'immunoglobuline (Ig)E spécifiques dont une partie se déverse dans le sang et une autre se fixe sur les mastocytes et les basophiles ([13], Figure 1). Les IgE créent ensuite des complexes immuns spécifiques avec l'allergène. Ces complexes immuns sont également associés à un processus inflammatoire bronchique impliquant diverses cytokines telles que les interleukines (IL)-3 et IL-5. Lors d'un deuxième contact avec l'antigène, les complexes antigène-IgE spécifiques se mettent en place directement, provoquant la dégranulation des mastocytes et des basophiles puis la libération dans les bronches de médiateurs allergiques tels que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes.

I.3. Diagnostic et traitement

Le diagnostic repose sur la présence de symptômes et sur une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) qui comprend une spirométrie. La spirométrie mesure les volumes gazeux et les débits ventilatoires tels que le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF) et le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) [14]. Elle comprend aussi une mesure du taux d'oxygène et du gaz carbonique dans les artères. En cas d'EFR normale, un test de provocation bronchique à la méthacholine peut être réalisé à l'hôpital, permettant le diagnostic d'HRB. La méthacholine est un agoniste non spécifique des récepteurs muscariniques provoquant une bronchoconstriction. Si le VEMS reste stable, une nouvelle dose de méthacholine est administrée. Le test s'arrête lorsque le VEMS chute d'au moins 20%.

Selon le Global INitiative for Asthma (GINA), le maintien du contrôle de l'asthme est l'objectif principal de la prise en charge de la maladie [14]. Les objectifs sont : peu ou

pas de symptômes le jour et la nuit, absence de visites aux urgences, absence de limitation dans les activités physiques, pas d'absentéisme professionnel, un VEMS normal et peu d'effets indésirables dus aux traitements.

La prise en charge de l'asthme repose d'une part sur l'éviction des facteurs déclenchant et sur un traitement spécifique constitué de trois classes thérapeutiques : les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires et les biothérapies.

- **Les bronchodilatateurs**
  - **Les β2-agonistes**

Les β2-agonistes font partis de la classe thérapeutique des bronchodilatateurs et s'administrent par voie inhalée [12]. Les β2-agonistes sont les médicaments de référence en raison de leur rapidité d'action et de leur efficacité. Leur principal effet est la relaxation des muscles lisses bronchiques qui se met en place très rapidement (moins d'une minute pour les β2 à action rapide et courte durée d'action). Plus précisément, leur liaison sur le récepteur β2 bronchique provoque la stimulation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Figure 2).

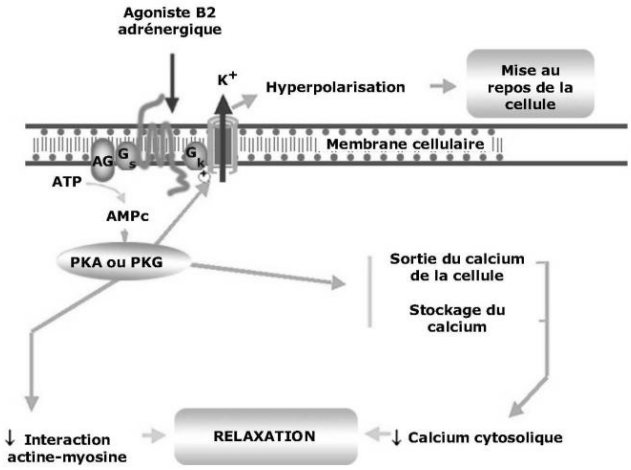


Figure 2. Mécanisme d'action des β2-agonistes.

L'AMPc active les protéines kinases (PK) qui participent à la phosphorylation de protéines régulatrices du tonus musculaire et permettent ainsi la relaxation des muscles bronchiques [12].

Deux types de β2-agonistes sont disponibles. Les β_2-agonistes à courte durée d'action tels que le salbutamol (Ventoline®) et la terbutaline (Bricanyl®) avec une durée d'action de 3 à 6 heures. Ces molécules sont indiquées dans le traitement symptomatique de la crise d'asthme et dans la prévention de l'asthme d'effort. Les β_2-agonistes à longue durée d'action tels que le salmétérol (Serevent®) et le

formotérol (Foradil®) dont la durée d'action peut atteindre 12 heures, sont indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme. Les effets indésirables sont des tremblements des extrémités, des céphalées et de la tachycardie.

- **Les anticholinergiques**

Les anticholinergiques font également partis de la classe thérapeutique des bronchodilatateurs [12]. Ils peuvent être associés à un β2-agoniste mais ne sont pas indiqués en première intention. Le bromure d'ipratropium (Atrovent®) pris par voie inhalée, inhibe les récepteurs muscariniques participant à la bronchoconstriction. Il peut provoquer une toux et une sécheresse buccale.

- **Les anti-inflammatoires**
  - **Les xanthines**

La théophylline (Euphylline®) par voie orale, inhibe en partie la dégranulation des mastocytes avec un effet bronchodilatateur et anti-inflammatoire [12]. Cette molécule doit être utilisée avec précaution en raison de sa marge thérapeutique étroite et peut provoquer des troubles digestifs, de l'insomnie et de l'anxiété.

  - **Les antileucotriènes**

Les antileucotriènes tels que le Montelukast (Singulair®) est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes inhibant la bronchoconstriction et la sécrétion du mucus [12]. Ce médicament peut induire une asthénie, des troubles digestifs et une sécheresse buccale.

  - **Les corticoïdes**

Les corticoïdes stéroïdiens vont limiter l'action de divers médiateurs de l'inflammation [12]. Les molécules disponibles par voie inhalée sont le béclométhasone (Becotide®), le budésonide (Pulmicort®) et la fluticasone (Flixotide®). Leurs effets indésirables sont la candidose oropharyngée nécessitant un rinçage buccal après chaque utilisation, une gêne pharyngée et une raucité de la voix. Pour les exacerbations non contrôlées, la voie orale est prescrite avec la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®), et la voie intraveineuse est réservée à l'asthme sévère. Leurs effets indésirables à court-terme sont une hyperglycémie et des troubles digestifs, et à long-terme un risque de cataracte, d'ostéoporose, des troubles du sommeil, une augmentation de l'appétit et des changements d'humeur [13]. Pendant la première moitié du 20ème siècle, seul le

traitement par bronchodilatateurs était prescrit. Il faudra attendre les années 50 pour que les corticoïdes oraux soient introduits au Royaume-Uni [11]. Le tableau 1 présente le traitement de l'asthme en fonction du stade de la maladie selon les recommandations de GINA 2018 [14].

Tableau 1. Traitement de l'asthme selon GINA 2018 [14].

	Etape 1	**Etape 2**	**Etape 3**	**Etape 4**	**Etape 5**
Premier choix		CSI faible dose	CSI/B2LA faible dose	CSI/B2LA moyenne ou forte dose	Tiotropium* ou Omalizumab ou Mepolizumab*
Alternatives	CSI faible dose	AL ou théophylline faible dose	CSI moyenne ou forte dose ou CSI faible dose + AL (ou + théophylline)	Ajout tiotropimum* ou CSI moyenne ou forte dose + AL (ou + théophylline)	Ajout Corticoïdes oraux faible dose
Si besoin	B2CA		B2CA ou CSI/formotérol faible fose		

B2CA : β2 agoniste à courte durée d'action ; B2LA : β2 agoniste à longue durée d'action ; CSI : corticoïdes stéroïdiens inhalés ; AL : antileucotriènes ; *contre-indiqués chez les moins de 12 ans.

- **Les biothérapies**

Les patients asthmatiques souffrant d'un asthme sévère utilisent une corticothérapie dont les effets indésirables sont nombreux. Des nouvelles thérapies dites « biothérapies » ont été récemment développées comme l'omalizumab (Xolair®) en voie sous cutanée, avec un profil de tolérance satisfaisant [15]. Cet anticorps monoclonal humanisé anti-IgE est indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère non contrôlé par de fortes doses de corticoïdes. Le mepolizumab (Nucala®) est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5 indiqué en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

I.4. Déterminants de l'asthme

L'asthme est une maladie multifactorielle, avec des facteurs de risque génétiques, sociaux, environnementaux, comportementaux et hormonaux-dépendants ([16], Figure 3).

Figure 3. Les facteurs de risque d'asthme.

Ces facteurs de risque peuvent survenir à des périodes spécifiques de la vie. Par exemple, les expositions précoces aux agents infectieux, aux allergènes d'animaux et au tabagisme passif dans l'enfance, les expositions professionnelles dans la vie adulte ou encore les expositions à la pollution de l'air extérieur et de l'air intérieur tout au long de la vie.

Les déterminants de l'asthme peuvent être classés en deux groupes, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs. Au sein desquels, des facteurs contrôlables et des facteurs non contrôlables peuvent être distingués (Tableau 2).

Tableau 2. Exemples de facteurs protecteurs et facteurs de risque contrôlables et non contrôlables de l'asthme.

	Facteurs protecteurs	**Facteurs de risque**
Facteurs contrôlables	Une alimentation saine	Le surpoids Le tabagisme
Facteurs non contrôlables	La génétique	Exposition à la pollution urbaine La génétique

De nombreuses études se sont intéressées aux associations entre les déterminants de l'asthme et l'apparition et le développement de l'asthme, dont l'étude Epidémiologique des Facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA).

L'âge et le genre sont des facteurs influençant le développement de l'asthme. En effet, la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les enfants que chez les adultes [17]. Et chez les enfants, l'asthme est plus fréquent chez les garçons. A l'âge adulte, la tendance s'inverse avec un asthme plus prévalent chez les femmes [17]. Les facteurs hormonaux ont également été associés au risque d'asthme. L'utilisation des œstrogènes en post-ménopause était associée à un taux élevé de nouveaux cas d'asthme chez les femmes ménopausées [18]. Le mode de vie tel que les habitudes alimentaires, le surpoids et l'obésité sont également des facteurs de risque d'asthme. L'indice de masses corporelles (IMC) et l'obésité ont été trouvées associées à la sévérité de l'asthme [19], et les symptômes de la maladie augmentaient avec une consommation élevée de charcuterie [20]. De même, une catégorie socioéconomique basse était associée à un risque d'asthme plus important [21].

Enfin, la pollution de l'air est un facteur de risque important d'asthme. Elle se définit par la pollution de l'air intérieur avec notamment l'utilisation des produits d'entretien ménager, les acariens, les moisissures et la fumée de cigarette ; et également par la

pollution de l'air extérieur telle que la pollution issue du trafic routier, la pollution industrielle et les pollens. Il a été rapporté que le tabagisme actif était associé à un risque d'asthme plus sévère [22]. L'utilisation quotidienne des produits d'entretien ménager par la femme était associée à un score de symptôme d'asthme plus élevé et à un mauvais contrôlé de la maladie [23]. Environ 15 à 20 % des cas d'asthme chez l'adulte sont liés aux expositions professionnelles [2], et environ 400 agents chimiques et irritants sont connus pour favoriser l'asthme professionnel. Des associations entre les asthmogènes professionnels et l'asthme sévère ont également été observées [24]. Les facteurs génétiques et plus spécifiquement des régions de gènes appelées « loci » ont été trouvées associées au risque d'asthme [25].

Les nombreux facteurs environnementaux peuvent influencer l'asthme en exerçant leurs effets à des périodes spécifiques de la vie et interagir avec les facteurs génétiques. Un même facteur génétique peut être à risque ou protecteur selon la présence ou l'absence d'un environnement donné. Par exemple, l'effet des polymorphismes génétiques de la région *17q21* était spécifique d'un asthme apparaissant à un âge précoce, et le risque d'asthme lié aux variants génétiques de cette région était augmenté par l'exposition au tabagisme parental dans la petite enfance [26]. Les gènes et les multiples expositions environnementales cumulées ainsi que les interactions gène-environnement participent à l'hétérogénéité phénotypique de la maladie.

Parmi l'ensemble de ces déterminants de l'asthme, je me suis intéressée aux associations entre la pollution de l'air extérieur issue du trafic routier et l'asthme.

I.5. Phénotypes et endotypes d'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène. Les recherches menées ces vingt dernières années ont permis de mettre en avant qu'il n'existe pas un asthme mais des asthmes [27]. C'est une maladie d'expression variable au cours du temps pour laquelle l'âge de début est un facteur très discriminant. L'asthme débute généralement dans l'enfance, et peut rester stable tout au long de la vie, disparaître, réapparaître, et s'aggraver à tout âge.

C'est au 20^{e} siècle que Francis Rackemann a mis en évidence l'hétérogénéité de l'asthme en décrivant deux phénotypes cliniques : l'asthme extrinsèque lié à des

allergènes extérieurs, associé à un âge de début d'asthme plus précoce, à des facteurs environnementaux et à l'atopie ; et l'asthme intrinsèque associé à un âge de début d'asthme plus avancé et non lié à l'atopie [11]. Un phénotype se définit par l'ensemble des manifestations cliniques observables ([27], Figure 4).

Afin de mieux comprendre cette hétérogénéité phénotypique, un groupe d'expert a récemment proposé de repenser le concept de l'asthme en « décomposant » la maladie afin d'en identifier les éléments traitables tels que la composante allergique [27]. Dans l'étude EGEA, plusieurs phénotypes ont pu être identifiés en fonction du niveau de symptômes et de traitement, de la sensibilisation allergique, de la fonction pulmonaire et de l'âge de début d'asthme [28, 29].

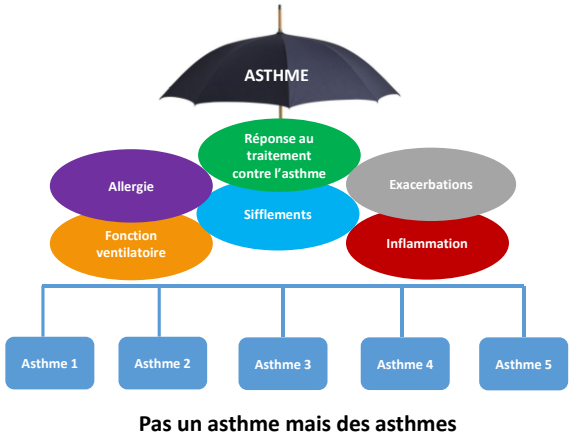


Figure 4. Concept des phénotypes et des endotypes.

L'hétérogénéité phénotypique de l'asthme peut également être en partie expliquée par des endotypes, c'est-à-dire par des sous-types de la maladie dont les symptômes cliniques peuvent se chevaucher mais chacun étant causé par un mécanisme biologique sous-jacent distinct [27]. Un des premiers endotypes qui a été mis en évidence dans l'asthme est l'inflammation éosinophilique des voies aériennes. Une étude a montré que l'hyperréactivité bronchique, une fonction ventilatoire basse et un taux plasmatique d'IgE élevé étaient plutôt associés à un profil éosinophilique tandis qu'un asthme exacerbé et peu contrôlé était associé à un profil neutrophilique [30]. L'inflammation éosinophilique a également été déterminante dans le développement de nouveaux médicaments. Actuellement, les patients peuvent bénéficier d'une médecine dite « personnalisée » basée sur les caractéristiques phénotypiques et endotypiques qui définissent leur asthme. En effet, un récent article publié dans le *Lancet* résume les effets thérapeutiques des anticorps monoclonaux - en regard des cytokines de type 2 - sur les paramètres cliniques et sur les niveaux des marqueurs biologiques [11]. La distinction des phénotypes et des endotypes est donc utile pour choisir le meilleur traitement des patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles (Tableau 3 page suivante).

Tableau 3. Effet des anticorps monoclonaux - en regard des cytokines de type 2 - sur les paramètres cliniques et les biomarqueurs utilisés pour la sélection des patients dans l'asthme sévère à éosinophiles.

	Patient selection criteria	Forced expiratory volume	Airway hyper-responsiveness	Asthma control questionnaire score	Exacer-bations	Oral corticosteroid-sparing effect	Quality of life questionnaire	Blood eosinophil count	Sputum eosinophil count	FeNO	Serum IgE	Comments
Anti-interleukin 5	Blood and sputum eosinophil count and exacerbation rate	+	0	+	++	++	++	↓↓	↓	0	0	Clinical effects in specific subgroup of severe asthma
Anti-IgE	Blood IgE, positive allergen-specific IgE, IgE concentration, positive skin prick test, FeNO*, blood eosinophils*	+	0	+	++	Unclear	+	↓	↓	↓↓	0	Most randomised controlled trials focused on moderate to severe asthma, less evidence in very severe asthma
Anti-interleukin 13	Periostin concentration, FeNO	+	Unclear	+	+	NA	0	↑	Unclear	↓↓	↓	Partially based on subgroup analysis
Anti-interleukin 4 and anti-interleukin 13	Periostin, FeNO, and blood eosinophils	++	Unclear	++	++	Unclear	NA	↑	Unclear	↓↓	↓↓	Promising approach potentially offering more efficacy than achieved with single cytokine blockade[124]

FeNO=fraction of exhaled nitric oxide. +=modest clinical improvement. ++=large clinical improvement. 0=measured and no effect observed. ↓↓=large decrease. ↓=modest decrease. Unclear=measured but not enough datapoints for a conclusion. NA=not applicable. ↑=modest increase. *Not yet used for patient selection but shown to be highly predictive of a response.[32,28]

Des modèles statistiques spécifiques sont utilisés pour classer des patients partageant des caractéristiques phénotypiques et endotypiques communes dans des sous-groupes d'asthme. Une récente revue résume l'ensemble des analyses appelées *Machine Learning* employées pour distinguer des phénotypes d'asthme telle que l'analyse en classe latente [27]. Afin de mieux comprendre l'évolution des phénotypes et des endotypes d'asthme, des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer des trajectoires qui sont définies par un ensemble de facteurs cliniques, biologiques, génétiques et environnementaux interagissant entre eux.

La sévérité de l'asthme est un phénotype d'asthme particulier tout comme le contrôle de l'asthme et l'asthme actuel. L'asthme sévère se définit par une inflammation excessive et chronique des voies aériennes [31]. Selon les experts du GINA, la sévérité de l'asthme se définit en quatre classes : intermittent, persistant léger, persistant modéré ou persistant sévère [14]. Elle peut être évaluée rétrospectivement à partir du niveau de traitement nécessaire pour contrôler les symptômes et les crises. Un risque plus faible d'asthme sévère a été trouvé associé à une bonne adhérence au traitement [32]. L'étude EGEA s'est intéressée aux interrelations de différents critères de sévérité de l'asthme tels que la sévérité clinique dans les 12 derniers mois, le VEMS, le traitement et l'hospitalisation [33]. Ces différents critères n'étaient pas tous associés les uns avec les autres. Il existerait donc plusieurs

phénotypes de sévérité d'asthme comprenant des dimensions différentes. L'étude ADEPT *(Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics)* a déterminé des profils de sévérité d'asthme en fonction des caractéristiques des patients et des marqueurs biologiques, avec la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), les niveaux d'éosinophiles et de neutrophiles dans le sang et dans les crachats [34]. Les auteurs ont montré que l'obstruction des voies respiratoires et l'HRB augmentaient avec la sévérité de l'asthme, et les patients avec un asthme sévère avaient une CVF diminuée. Par rapport aux patients avec un asthme modéré à sévère, seul le taux d'éosinophiles dans les crachats était significativement plus bas chez les patients avec un asthme peu sévère. Là encore, la distinction des phénotypes et des endotypes peut aider les praticiens à choisir le traitement le plus adéquat.

Le contrôle de l'asthme détermine l'intensité des effets de la maladie perçus par le patient ou comment ils ont été atténués ou éliminés par le traitement [14]. Le tableau 4 décrit les critères définissant le contrôle de l'asthme en trois classes selon les recommandations de GINA 2018 [14].

Tableau 4. Critères du contrôle de l'asthme selon GINA 2018 [14].

Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il :	oui	non	Contrôle de l'asthme
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine	☐	☐	Bien contrôlé : aucun item
Eté réveillé la nuit par son asthme	☐	☐	Partiellement contrôlé : 1-2 items
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois par semaine	☐	☐	Mal contrôlé : 3-4 items
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme	☐	☐	

Le contrôle de l'asthme repose sur le contrôle des symptômes et des facteurs de risque tels qu'une mauvaise adhérence au traitement ou une exposition au tabac. Le débit expiratoire de pointe (DEP) sert également au contrôle de l'asthme. Un DEP ≥80% correspond à l'absence d'asthme ou à un asthme contrôlé. Un DEP compris entre 60 et 80% correspond à une crise d'asthme et nécessite alors la prise d'un traitement. Un DEP <60% traduit une crise d'asthme grave nécessitant une consultation médicale. L'index français du contrôle de l'asthme était l'un des plus faibles d'Europe entre 2012 et 2013 ([35], Figure 5 page suivante).

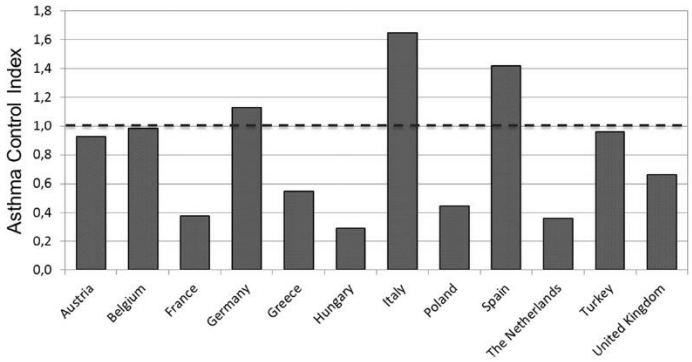


Figure 5. Index du contrôle de l'asthme selon les pays européens.

Une récente étude a montré que les patients présentant un asthme non contrôlé ont environ cinq fois plus de risque d'être hospitalisés, consultent deux fois plus le service des urgences, sont davantage limités dans leurs activités, ont plus d'arrêts de travail et sont davantage sans emploi que les sujets non asthmatiques [5]. Kämpe *et al*. ont montré que les facteurs de risque d'un asthme peu contrôlé étaient le sexe féminin, l'âge avancé, un faible niveau d'éducation et le tabagisme actif [36]. Braido *et al*. ont rapporté qu'un asthme non contrôlé diminuait la qualité de vie des patients, augmentait le risque d'exacerbations et la consommation de soins de santé [35]. Cette étude a également montré que le sexe féminin, le tabagisme, l'obésité et une mauvaise adhérence au traitement sont associés à un asthme mal contrôlé.

Pour que l'asthme soit bien contrôlé, le traitement des crises n'est pas toujours suffisant et un traitement de fond est alors nécessaire. Or, 24% des patients avec un asthme non contrôlé ne prennent pas de traitement de fond [37], et les patients qui consommaient des corticoïdes stéroïdiens inhalés (CSI) pouvaient avoir un asthme moins bien contrôlé en comparaison des patients qui n'en prenaient pas [38]. Une explication possible est que ces patients consommaient plus de CSI car leur asthme était plus difficilement contrôlable. Cette étude rapporte également que les facteurs associés à l'asthme non contrôlé étaient différents entre les individus prenant des CSI et ceux n'en prenant pas tels que le genre ou encore le niveau d'IgE. Un récent article a également montré que le contrôle de l'asthme était associé à des profils spécifiques de cytokines mesurées dans le sérum [39]. Une connaissance plus approfondie des déterminants associés au contrôle de l'asthme est donc nécessaire d'une part pour identifier les patients à risque élevé d'asthme mal contrôlé, et d'autre part pour prescrire le meilleur traitement.

Les phénotypes « sévérité de l'asthme » et « contrôle de l'asthme » sont étroitement liés. Le contrôle de la maladie est plus difficile à obtenir si l'asthme est sévère.
Le phénotype « asthme actuel » peut se définir par la déclaration d'une crise d'asthme dans les 12 derniers mois. Sá-Sousa *et al*. se sont notamment intéressés aux différentes combinaisons de questions utilisées dans les études pour diagnostiquer un patient avec un asthme actuel [40]. Ils ont rapporté vingt-neuf définitions différentes pour définir l'asthme actuel. L'emploi d'une définition standardisée est donc nécessaire pour suivre l'évolution des indicateurs de l'asthme dans le temps et pour comparer les résultats entre les études.

II. La pollution de l'air extérieur

II.1. Définition des principaux polluants de l'air extérieur

La loi LAURE de 1996 ou « loi sur l'air » définit la pollution de l'air extérieur ou atmosphérique comme *« l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives ».*
Cette loi affirme le droit à chacun de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé, et rassemble plusieurs objectifs tels que la surveillance et l'information, l'élaboration d'outils de planification, la mise en place de mesures techniques, des dispositions fiscales et financières, des contrôles et des sanctions.
La pollution de l'air extérieur est un mélange complexe de divers gaz et particules en suspension. Ce mélange varie en fonction du temps, des sources d'émission, de la topographie des sols et des conditions météorologiques. Les principaux polluants de l'air extérieur se classent en deux grandes familles distinctes. Les polluants primaires issus directement de la source de production tels que le trafic routier, les cheminées ou l'agriculture, et les polluants secondaires provenant des polluants primaires qui se combinent entre eux [41].

Les oxydes d'azote (NOx) sont composés du monoxyde d'azote (NO) et du dioxyde d'azote (NO_2), et sont issus de la combustion des fossiles comme l'essence, le gasoil et le fioul. Ils représentent les principaux indicateurs du trafic routier. La figure 6 illustre les niveaux de NO_2 estimés par ATMO en 2016 dans l'agglomération de Lille. Les niveaux les plus élevés de NO_2 suivaient les principaux axes autoroutiers, représentés par les lignes rouges orangées. Le NO_2 est à 90% un polluant secondaire [41].

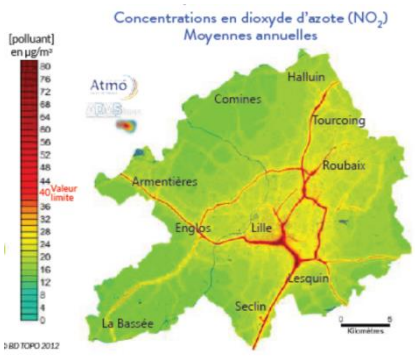
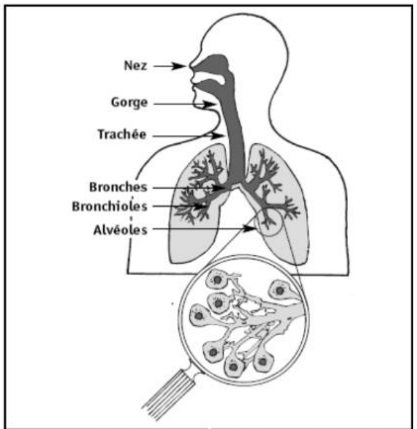


Figure 6. Niveau moyen de NO_2 ($\mu g/m^3$) dans l'agglomération de Lille en 2016 (ATMO).

Les particules PM (*Particulate Matter* en anglais) sont définies en trois catégories : les PM_{10} (diamètre inférieur à 10 microns) appelées particules grossières, les $PM_{2.5}$ (particules fines) et les $PM_{0.1}$ (particules ultrafines). Elles sont très hétérogènes de par leur source de production, leur composition très diverses et leur transformation dans l'atmosphère. Elles proviennent des réactions de combustion, et sont principalement émises par l'érosion, l'abrasion des routes, des freins et des pneus, le trafic routier, les industries, l'agriculture et par le chauffage au bois et au fioul. Les PM sont constituées d'une fraction inorganique ou minérale et d'une fraction organique. La fraction minérale est composée essentiellement de sulfates, de nitrates et d'ammonium, de certains métaux lourds tels que le plomb, l'arsenic, le fer et de sels liés aux embruns marins [42, 43]. La fraction organique est constituée d'une partie d'éléments carbonés. Les carbones primaires tels que la fumée noire, formée principalement par des atomes de carbone, sont distingués des carbones organiques avec notamment les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polyclycliques), les alcanes et les esters.

La toxicité des PM provient en partie de leur granulométrie [44]. En effet, plus le diamètre est petit, plus les PM pénètrent loin dans l'arbre respiratoire. Les particules grossières pénètrent jusqu'à la région nasopharyngée, les particules fines jusqu'à la région bronchique et les particules ultrafines peuvent atteindre les alvéoles et la circulation sanguine ([44], Figure 7 page suivante). Les PM ultrafines ont une surface d'échange plus importante et donc une meilleure solubilité, favorisant la toxicité systémique.



RÉGION	GROSSEUR DES PARTICULES
Naso-pharynx (nez et gorge)	de 5 à 30 µm
Trachée, bronches, bronchioles	de 1 à 5 µm
Alvéoles pulmonaires	1 µm et moins

Figure 7. Régions des voies aériennes atteintes par les particules (PM) en fonction de leur diamètre.

La composition chimique des PM définit aussi leur toxicité et leur potentiel oxydant (PO) [45], et varie selon les saisons [42]. Le PO se définit par la mesure de la consommation d'un antioxydant. L'exposition à long-terme au PO des PM a été proposée comme étant un marqueur plus pertinent dans l'étude des associations avec la santé que la mesure de la concentration des PM.

Les NO_x sont une source importante d'ozone (O_3) et réciproquement. En effet, sous l'action des rayons lumineux et en présence de chaleur, il se produit la réaction photochimique suivante : $NO_2 + O_2 \leftrightarrow NO + O_3$. L'$O_3$ est un polluant secondaire dit « photo-oxydant » dont les niveaux augmentent durant la période estivale et lors des canicules [46]. Les pics d'O_3 surviennent donc lors de périodes chaudes et ensoleillées. L'effet conjoint de plusieurs polluants de l'air extérieur s'appelle « l'effet cocktail ». De manière générale les polluants sont souvent très corrélés entre eux. Un exemple particulier est celui de la forte corrélation négative entre le NO_2 et l'O_3, car comme dit précédemment le NO_2 intervient dans la formation de l'O_3. Par conséquent, il s'avère très difficile de distinguer les effets propres de chaque polluant.

Les polluants de l'air extérieur étudiés durant cette thèse sont présentés dans le tableau 5 page suivante.

Tableau 5. Description des principaux polluants de l'air extérieur [41].

	Sources	Effets sur la santé	Valeurs limites par l'OMS*	Valeurs limites par l'Union Européenne
NO_2	Polluant principalement secondaire ($NO+O_3$)	Irritant respiratoire	40 µg/m^3	40 µg/m^3
NOx	Polluant primaire (combustion, trafic routier, industries manufacturières, secteur tertiaire) Polluant secondaire ($NO+NO_2$)	Irritant respiratoire	40 µg/m^3	/
PM_{10}	Polluant primaire ou secondaire (érosion, abrasion des routes, des freins et des pneus, industries, trafic routier, agriculture, chauffage)	Inflammation pulmonaire, support aux allergènes, cancérigène, maladies cardiovasculaires	20 µg/m^3	40 µg/m^3
$PM_{2.5}$			10 µg/m^3	20 µg/m^3
O_3	Polluant secondaire « photo-oxydant » (NO_2 + O_2 + rayonnements solaires)	Irritant respiratoire et oculaire	100 µg/m^3 pour 8h d'exposition	120µg/m^3 pour 8h d'exposition

*OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; O_2 : dioxygène.

La surveillance de la qualité de l'air est sous la responsabilité de l'État, des collectivités territoriales, des industriels contribuant aux émissions de polluants mais aussi des associations de consommateurs ou de protection de l'environnement et des représentants des professions de santé. Il existe également des Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) qui surveillent la qualité de l'air régionale, alertent en cas d'épisodes de pollution atmosphérique et calculent quotidiennement l'indicateur de la qualité de l'air ATMO. La loi LAURE met en place une procédure d'alerte gérée par le Préfet. Celui-ci doit informer le public et prendre des mesures en cas de dépassement de seuil telles que la restriction de la circulation automobile ou les limitations de vitesse. Les valeurs limites sont définies selon ATMO comme *« le niveau de concentration de substances polluantes dans l'atmosphère fixé sur la base des connaissances scientifiques à ne pas dépasser dans le but d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs de ces substances sur la santé humaine ou sur l'environnement dans son ensemble ».* A noter que les valeurs limites de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont plus basses que les valeurs limites européennes (Tableau 5).

Malgré l'ensemble de ces mesures, une grande partie de l'union européenne vit encore dans des zones avec une qualité d'air médiocre [2].

II.2. Pollution de l'air extérieur et santé

Des liens de causalité entre la pollution de l'air extérieur et la santé ont émergé depuis l'apparition du smog en 1952 à Londres, pendant lequel quatre mille décès supplémentaires ont été associés à l'augmentation du niveau de dioxyde de soufre (SO_2) et des fumées noires [47].

La pollution de l'air est le quatrième facteur de risque de mortalité dans le monde et le troisième en France. En 2012 selon l'OMS, la pollution de l'air extérieur était responsable de 3,7 millions de décès dans le monde, et l'exposition aux $PM_{2.5}$ était responsable de 9% de la mortalité en France entre 2007 et 2008 [48]. En 2012, les niveaux moyens annuels des particules $PM_{2.5}$ à Paris étaient d'environ 16 µg/m^3 et la même année le rapport d'Aphekom [49] estimait un gain d'espérance de vie de 5,8 mois si les niveaux étaient abaissés à 10 µg/m^3. Récemment, l'OMS a rapporté que si les communes françaises respectaient la valeur guide de pollution de l'OMS, 17 712 décès seraient évités et le bénéfice économique associé a été estimé à près de 53 milliards d'euros par an [50]. En 2012, les gaz d'échappement des moteurs diesel ont également été classés cancérigènes groupe 1 pour l'homme par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer). Cependant, 60% du parc automobile français était encore au diesel en 2015 [51].

La pollution de l'air extérieur peut toucher différents organes tels que le cœur, le cerveau et les poumons, et peut induire des modifications biologiques et l'apparition de pathologies ([52], Figure 8). Les preuves de l'impact de la pollution de l'air extérieur sur la santé cardiorespiratoire incluant l'asthme sont en constantes augmentation [53, 54, 55].

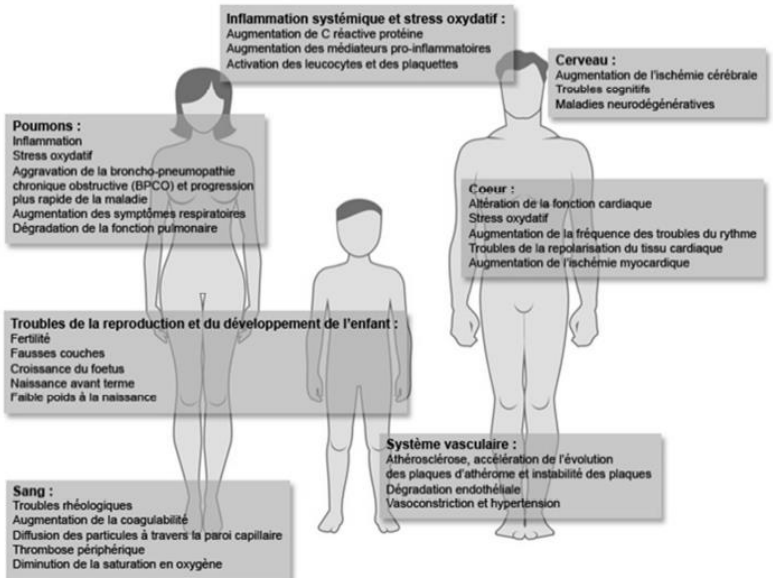


Figure 8. Impact de la pollution de l'air extérieur sur le corps humain.

Une étude souvent citée est celle de McCreanor *et al*. de 2007 où des sujets marchaient deux heures dans *Oxford street* ou dans *Hyde Park* [56]. Les sujets se promenant dans *Oxford street* où le trafic routier est le plus dense, avaient une diminution plus importante de leur fonction ventilatoire par rapport aux sujets se promenant dans *Hyde Park*. L'exposition au trafic routier a été trouvé associée à une fonction ventilatoire plus basse chez les adultes asthmatiques et non asthmatiques [57, 58]. L'incidence de l'asthme a été trouvée plus élevée chez des enfants vivant à proximité du trafic routier [59], et augmentait chez l'adulte après une exposition au NO_2 [60]. L'exposition aux PM_{10} augmentait l'apparition de symptômes respiratoires chez les enfants asthmatiques [61]. Dans l'étude EGEA, une exposition à long-terme à l'O_3 était associée à un asthme sévère [62] et non contrôlé [63]. Enfin, le projet APHEA (*Air Pollution and Health : a European Approach*) a reporté une augmentation des hospitalisations quotidiennes pour crise d'asthme d'environ 1,1% chez les adultes, pour une augmentation du niveau des PM_{10} de 10 µg/m^3 [64].

Cependant, les mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur affecte la santé respiratoire sont encore mal connus et les mécanismes de l'inflammation et du stress oxydant sont fortement suggérés [54].

III. Le stress oxydant et le 8-isoprostane

III.1. Définition du stress oxydant

Un point commun aux divers polluants est leur capacité à produire de façon plus ou moins importante des espèces réactives de l'oxygène (ERO, [65]). La production d'ERO est un processus métabolique normal. Cependant, une production excessive d'ERO non équilibrée par une réponse antioxydante induit un stress oxydant [66]. Les ERO peuvent alors altérer les cellules, modifier les activités enzymatiques et peroxyder les lipoprotéines, c'est-à-dire oxyder les lipides insaturés. In vivo, la peroxydation lipidique est courante car 30 à 50% des cellules humaines sont formées par des acides gras polyinsaturés [67]. Plus particulièrement, la peroxydation de l'acide arachidonique est fréquente et produit diverses prostaglandines et isoprostanes [68]. Le stress oxydant peut être associé à une réponse inflammatoire. L'inflammation quant à elle peut induire un remodelage pulmonaire et *in fine* une hyperréactivité bronchique associée à une modulation du système immunitaire ([69], Figure 9). D'autre part, les particules polluantes peuvent servir de support aux allergènes et augmenter le risque infectieux dans l'épithélium bronchique.

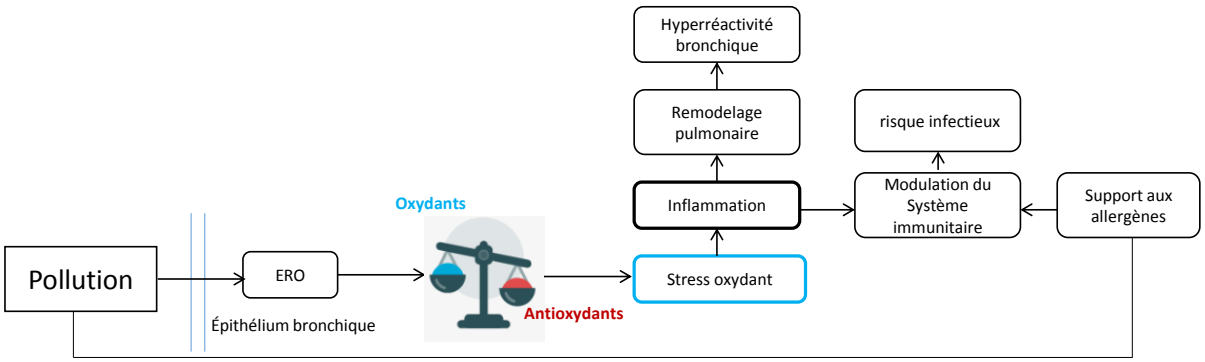


Figure 9. Mécanismes biologiques et physiopathologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur peut affecter la santé respiratoire.

III.2. Le 8-isoprostane

Les isoprostanes constituent une large famille moléculaire mise en évidence chez l'Homme en 1990 par L. Jackson Roberts et Jason D. Morrow [70] (Figure 10). Les isoprostanes sont des isomères des prostaglandines c'est-à-dire qu'ils ont la même formule chimique mais une stucture et des propriétés physicochimiques différentes. Les chaînes latérales des isoprostanes ont une configuration *cis* alors qu'elle est *trans* pour les prostaglandines. Trois familles d'isoprostanes - les familles F, D et E - ont été décrites (Figure 10), parmi lesquelles la famille F fut la première découverte [71].

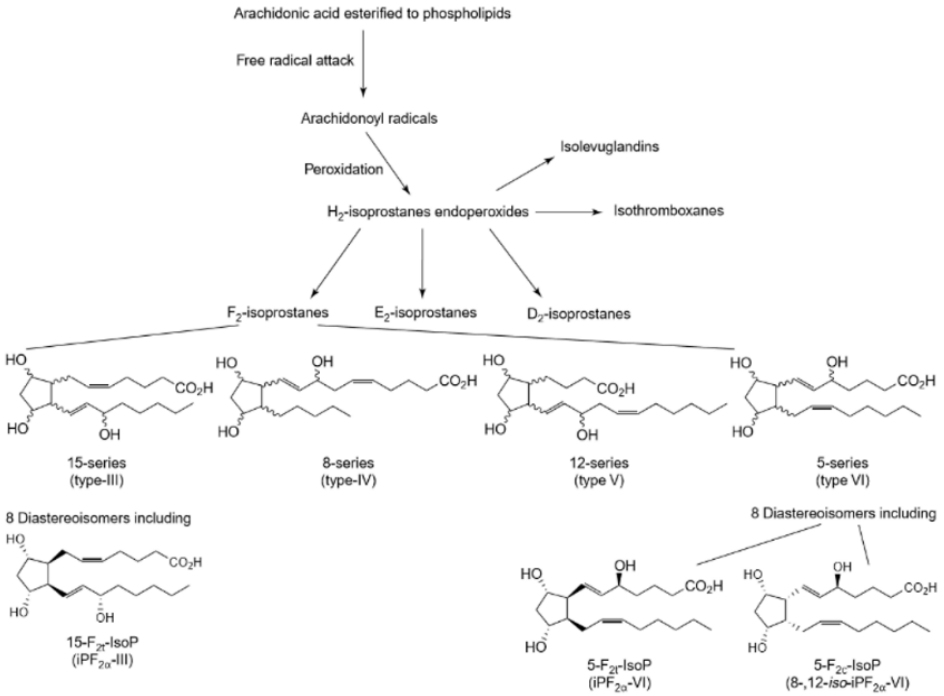


Figure 10. Les différentes familles d'isoprostanes.

Parmi les F2-isoprostanes, les séries 5, 8, 12 et 15 sont déterminées par la localisation du radical ·OH sur la molécule. Dans la série 15, le 15-F_{2t}-isoprostane est appelé plus communément le 8 isoprostane (8-iso) [71]. Le 8-iso est formé *in situ* à partir de la peroxydation de l'acide arachidonique suivant un mécanisme non enzymatique [72]. Tandis que les prostaglandines sont formées à partir de l'acide arachidonique libre à travers la voie enzymatique des cyclooxygénases (COX). Certains auteurs suggèrent que le 8-iso pourrait en partie être synthétisé par la voie des COX [73]. Ainsi, la prise de corticoïdes pourrait bloquer la voie des COX et donc diminuer la concentration du 8-iso. Une étude a montré qu'après cinq jours de traitement par Prednisone orale, la concentration du 8-iso exhalé avait diminué significativement chez les sujets asthmatiques [74]. La libération du 8-iso dans les

fluides biologiques est assurée par des enzymes, les phospholipases. Le 8-iso est un marqueur de dommages tissulaires, spécifique de la peroxydation lipidique et présente l'intérêt d'être stable dans le temps [66, 75]. Il peut être mesuré dans divers fluides biologiques tels que le plasma, les urines, le liquide de lavage broncho alvéolaire, le liquide céphalo-rachidien et le condensat de l'air expiré [71]. Les urines sont souvent utilisées car c'est dans ce fluide que le 8-iso est le plus stable [76]. Actuellement, le 8-iso est de plus en plus dosé dans le condensat de l'air expiré qui est recueilli de manière non invasive [77]. Le condensat est principalement formé d'eau qui par l'action du froid se transforme en liquide [78]. Cette matrice proche des poumons permet de doser diverses molécules biologiques telles que les nitrites (NO_2^-) et les nitrates (NO_3^-), marqueurs de la voie du NO, et qui ont été trouvés associés à la sensibilisation allergique et à l'asthme dans l'étude EGEA [79].

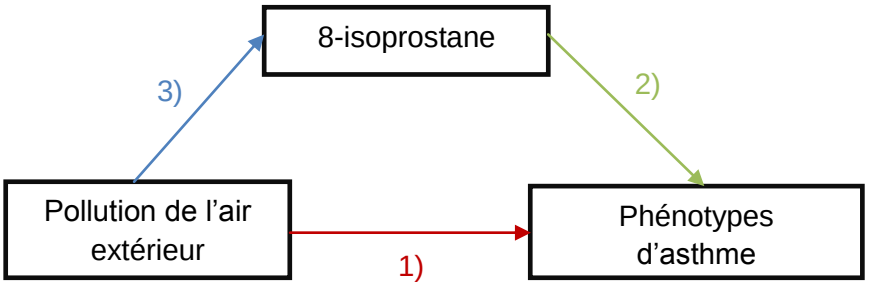
III.3. Le 8-isoprostane et la santé

Une concentration élevée en 8-iso a été trouvée associée à diverses maladies telles que les maladies cardiovasculaires, neurologiques et respiratoires [68]. En ce qui concerne la santé respiratoire, une concentration élevée en 8-iso augmentait l'HRB, la contraction des muscles lisses et la sécrétion du mucus, changements physiopathologiques observés dans l'asthme [80, 81]. Une récente revue de la littérature a montré que la concentration du 8-iso exhalé était plus élevée chez les participants asthmatiques en comparaison des participants en bonne santé, et plus élevée chez les participants avec un asthme sévère que chez ceux avec un asthme léger à modéré [82]. Des études chez l'enfant ont également montré que le 8-iso exhalé était plus élevé chez les participants asthmatiques que chez les participants sains [74, 83].

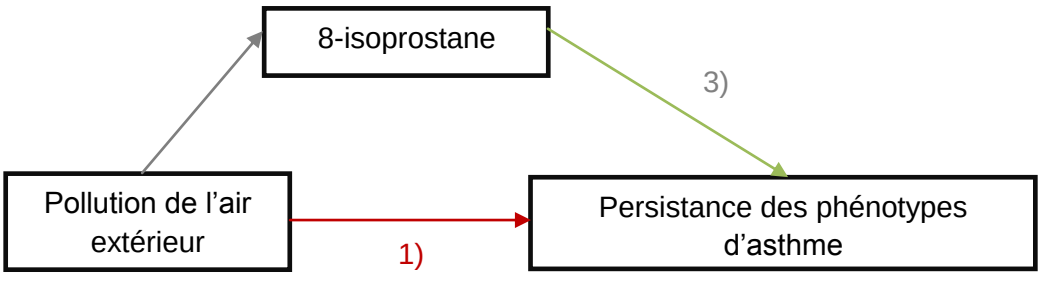
A notre connaissance, l'étude des associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme intégrant la concentration du 8-iso exhalé n'a jamais été réalisée.

L'hypothèse de ces travaux était que l'un des mécanismes par lesquels la pollution de l'air extérieur affecte la santé respiratoire est la voie métabolique du stress oxydant.

Le premier objectif était d'étudier dans un cadre transversal les associations entre 1) la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme, 2) la concentration du 8-iso exhalé, marqueur biologique lié au stress oxydant et les phénotypes d'asthme, et 3) la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé.



Le second objectif était d'étudier si le 8-iso pourrait être un médiateur dans les associations entre la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme. Pour ce faire dans un cadre longitudinal, les associations entre 1) la pollution de l'air extérieur et la persistance des phénotypes d'asthme et 2) la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme ont été étudiées.



Pour répondre à ces deux objectifs, les analyses ont été réalisées chez les adultes dans l'Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA).

I. L'étude EGEA

L'étude EGEA (Etude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, https://egeanet.vjf.inserm.fr/) est une étude épidémiologique observationnelle de type cas-témoins et familiale. Les proposants (asthmatiques et témoins), âgés de 7 à 70 ans, ont été recrutés dans cinq villes françaises (Paris, Lyon, Marseille, Montpellier et Grenoble) par un protocole standardisé [84]. Ils devaient être nés en France ainsi que leurs deux parents et habiter dans une zone prédéfinie dans les villes participant à l'étude. Les cas ont été recrutés à l'aide d'auto-questionnaires distribués dans les services hospitaliers spécialisés en pneumologie ou en allergologie. Les témoins adultes ont principalement été recrutés dans la population générale à partir de listes électorales (Paris, Lyon, Grenoble et Montpellier), dans des consultations de chirurgie (Paris, Marseille) et dans un centre de sécurité sociale (Marseille). Les témoins enfants ont été recrutés dans les services de chirurgie.

Un groupe initial de 1847 proposants adultes et enfants ont été recrutés entre 1991 et 1995 (EGEA1), dont 348 cas asthmatiques (213 adultes et 135 enfants) et 416 témoins (310 adultes et 106 enfants) issus de la population générale (Tableau 6). Les apparentés du premier degré des cas asthmatiques (809 adultes et 274 enfants) lorsqu'ils étaient âgés de 7 à 70 ans, ont été examinés. Ainsi, un échantillon de 348 familles a été constitué à partir d'un enfant asthmatique dans la famille ou à partir d'un adulte asthmatique dans la famille (Figure 11).

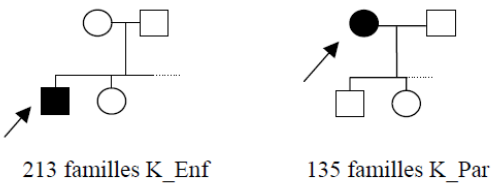


Figure 11. Sélection des apparentés du 1er degré des cas asthmatiques

Tableau 6. Effectifs des proposants et des apparentés du 1er degré des cas asthmatiques à EGEA1.

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

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

Un premier suivi a eu lieu en moyenne douze ans plus tard entre 2003 et 2007 (EGEA2, Figure 12). Entre EGEA1 et EGEA2, 45 participants sont décédés soit 2,2% de la population. Parmi les 2002 participants restants, 1845 ont rempli un questionnaire soit un taux de suivi de 92,2 %. Parmi les 1845 participants, 1543 ont répondu à un long questionnaire auxquels s'ajoutaient 58 apparentés (des mêmes familles) non examinés lors de la première enquête soit un total de 1601 participants. Parmi les 1601 participants, 1571 étaient des adultes âgés d'au moins 16 ans et 698 avaient un asthme vie.

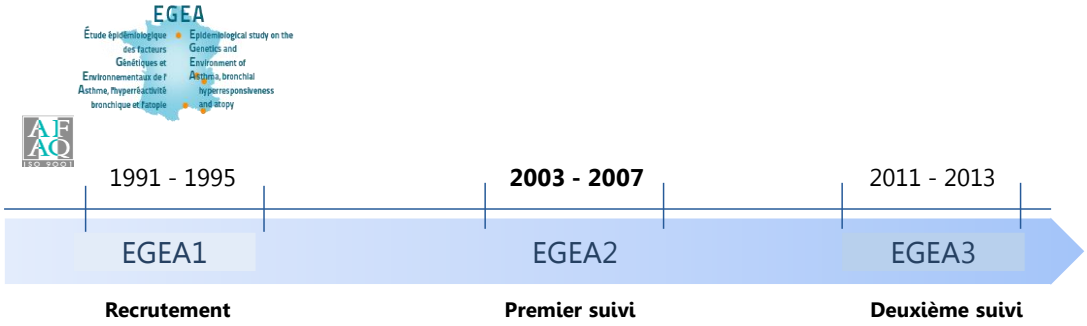


Figure 12. Schéma de l'étude EGEA

Les participants ont été finement caractérisés par de nombreux questionnaires standardisés, des tests cutanés, un dosage des taux d'Immunoglobuline(Ig)E totales, et une numération formule sanguine (Figure 13 page suivante). Une EFR avec un test d'hypersensibilité à la méthacholine a également été réalisée pour évaluer la fonction ventilatoire et une éventuelle HRB. La banque biologique d'EGEA2 était composée d'échantillons de plasma, de sérum et de condensats de l'air exhalé. La collection biologique d'EGEA est certifiée ISO 9001 depuis 2006 et référencée dans le réseau Biobanque [85].

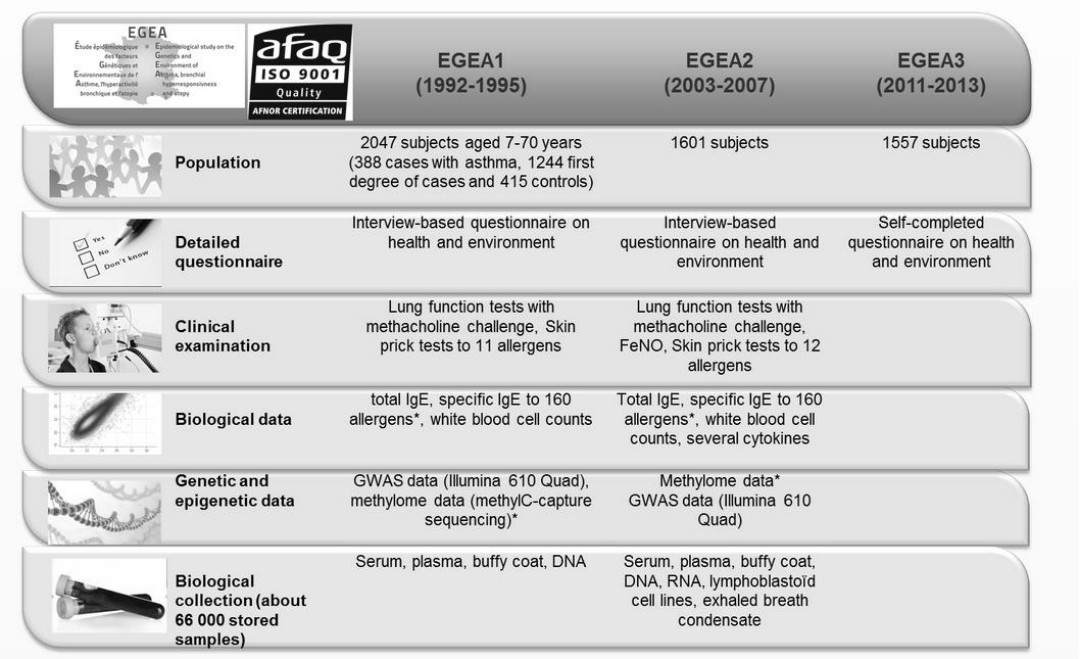


Figure 13. Effectifs, questionnaires, examens cliniques, données biologiques et génétiques, et collection biologique dans l'étude EGEA.

Un deuxième suivi (EGEA3) a été effectué entre 2011 et 2013 (Figure 12 page précédente), 1973 sujets ont été contactés parmi lesquels 1558 ont retourné un auto-questionnaire postal détaillé portant sur la santé respiratoire, les allergies, le traitement de l'asthme, la qualité de vie, l'activité physique, la composition corporelle et l'environnement (professionnel, domestique et habitudes tabagiques).

L'ensemble de ces questionnaires, examens et prélèvements ont permis de construire une riche base de données. Le consentement écrit a été signé par tous les participants et l'étude a obtenu toutes les autorisations réglementaires.

II. Définition des phénotypes d'asthme

- **Statut asthmatique**

Asthme vie

A EGEA1, les participants avec un asthme vie ont répondu positivement aux quatre questions suivantes : « *Avez-vous déjà eu des crises d'asthme au repos avec une respiration sifflante? », « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme? », « Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin? »* et *« Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois? »* (Tableau 7 page suivante). Ces questions sont issues de questionnaires internationaux, validés et standardisés du *British Medical Research Council / European Coal and Steel Community, American Thoracic Society et European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).* Pour les participants

répondant positivement à trois questions, une vérification dans les dossiers médicaux était menée pour confirmer le diagnostic d'asthme. Pour les participants répondant positivement à l'une des deux premières questions, ils devaient avoir au moins un des critères suivants pour être considérés asthmatiques : une HRB (dose de provocation inférieure ou égale à 4 mg), une réversibilité significative de l'obstruction bronchique (augmentation du VEMS de plus de 12% de la valeur de base après bronchodilatation), une thérapie inhalée dans l'année précédente, une hospitalisation pour asthme ou avoir été traité pour un asthme. Enfin, ceux ayant répondu négativement aux deux premières questions et ayant tous les critères suivants étaient considérés non asthmatiques : 1) pas de réaction allergique aux 11 allergènes testés (chat, *Dermatophagoïdes pteronyssinus, Alternaria tenuis,* phléole des près, olivier, bouleau*, Parietaria judaica, Cladosporium herbarum, Aspergillus, Ambroise,* cyprès *et Blatella germanica*), 2) un taux d'IgE inférieur à 40 IU/mL et 3) être un adulte âgé de moins de 50 ans.

Tableau 7. Critères d'inclusion des participants asthmatiques et non asthmatiques dans l'étude EGEA.

Q21. Have you ever had attacks of breathlessness at rest with wheezing? (BMRC/ESCS/ATS questionnaires)
Q22. Have you ever had asthma attacks? (BMRC/ESCS questionnaires)
If yes:
Q22a. Was this diagnosis confirmed by a physician? (ATS questionnaire)
Q22b. Have you had an asthma attack in the last 12 months? (ECRHS questionnaire)

Yes to Q21, Q22, Q22a, and Q22b OR	Yes to Q21 or Q22 AND one of the following:	No to Q21 and Q22 AND all of the following:
3 (possibly 2) positive answers and consensus evaluation based on medical records	— $PD_{15} \leq 4$ mg —Bronchodilation 12% basal —Inhaled therapy in the last year —Ever hospitalized for asthma —Ever treated for asthma	—Atopy negative (no wheal > 0 to 11 allergens) —IgE < 40 IU/ml —Adult younger than 50 yr

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

Asthme actuel

Parmi les participants avec un asthme vie, les participants avec un asthme actuel ont déclaré au cours des 12 derniers mois, des symptômes respiratoires (tels qu'une respiration sifflante, une oppression thoracique nocturne au repos ou pendant la nuit) ou une crise d'asthme ou utiliser un traitement inhalé ou oral à visée respiratoire [38]. Les participants avec un asthme vie n'ont pas nécessairement un asthme actuel alors que ceux avec un asthme actuel ont nécessairement un asthme vie.

- **Activité de l'asthme**

Les participants avec un asthme actif ont déclaré au cours des 12 derniers mois une crise d'asthme ou utiliser un traitement inhalé ou oral à visée respiratoire.

- **Contrôle de l'asthme**

Selon les recommandations de GINA 2015, le contrôle de l'asthme a été défini en trois niveaux sur une période de trois mois. Les participants sont définis comme ayant un asthme contrôlé, partiellement contrôlé ou non contrôlé s'ils ont, respectivement, aucun, 1 à 2 ou 3 à 4 des critères suivant : fréquence journalière des symptômes (définie par au moins une crise d'asthme ou un ou plusieurs troubles respiratoires par semaine dans les trois derniers mois), tous symptômes nocturnes (définis par un réveil dû à un asthme ou à une crise d'essoufflement dans les trois derniers mois), un recours fréquent à des médicaments (défini par une prise de médicament deux fois par semaine en moyenne dans les trois derniers mois), et toute limitation d'activité (définie par une des réponses suivantes : « totalement limité », « très limité », « limitation modérée », « quelques limitations », à la question « *Généralement, parmi toutes les activités que vous avez fait durant ces deux dernières semaines, comment avez-vous été limité par votre asthme ?* » [38]. Le contrôle de l'asthme a été recodé en deux classes dans les descriptions et les analyses, en rassemblant les classes « asthme partiellement contrôlé » et « asthme non contrôlé » afin d'avoir un effectif par classe suffisant.

- **Score de symptômes de l'asthme**

Ce score de symptômes a été défini selon le nombre de symptômes liés à l'asthme par Juha Pekkanen [86]. Il était compris entre 0 et 5 et consistait en la somme des réponses positives aux cinq critères suivants au cours des 12 derniers mois : un essoufflement avec des sifflements, un réveil pour une sensation d'oppression thoracique, une crise d'essoufflement au repos, une crise d'essoufflement après un exercice et un réveil pour une crise d'essoufflement. Ce score a été recodé en trois classes (0 symptôme, 1 symptôme, ≥2 symptômes) dans les descriptions et les analyses afin d'avoir un effectif par classe suffisant.

- **Crise d'asthme**

La présence d'une crise d'asthme dans les 12 derniers mois a été définie en deux classes (non/oui) à partir de la réponse à la question suivante : *« Quelle est(était), en moyenne, la fréquence de vos crises dans les 12 derniers mois? »* ou en cas de non

réponse à cette question, les participants devaient rapporter un nombre de crise d'asthme dans les 3 derniers mois supérieur à 0 ou répondre positivement à la question suivante : « *Avez-vous eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois? ».*

- **Persistance des phénotypes d'asthme**

Seuls les phénotypes d'asthme pour lesquels les données étaient disponibles à EGEA2 et à EGEA3 ont été étudiés. Parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2, les phénotypes d'asthme ont été définis comme persistants s'ils étaient présents à la fois à EGEA2 (1^{er} suivi) et à EGEA3 (2^{nd} suivi).

III. Collection des condensats de l'air expiré et dosage du 8-isoprostane

Les condensats de l'air expiré ont été collectés à EGEA2 entre 2003 et 2006 selon une procédure standardisée [79]. Les participants ont respiré calmement dans un RTube (Respiratory Research INC., Charlottesville, VA, USA), plus précisément dans un embout buccal attaché à un condenseur à -20 °C (Annexe 1). Les gaz étaient ainsi transformés en liquide sous l'action du froid. Tous les appuie-tête et les sièges ont été légèrement inclinés pour éviter toute contamination de la salive pendant les manœuvres de respiration. Les RTube ont été rincés avec de l'eau désionisée et séchés soigneusement. Les échantillons ont été stockés immédiatement à -80 °C et conservés au centre d'investigation clinique de Lille ou au centre d'Annemasse.

Les dosages du 8-iso ont eu lieu entre Septembre 2012 et Novembre 2013, soit 5 à 9 ans après la collection des condensats. Cependant, aucune association significative entre la concentration du 8-iso exhalé et le temps de stockage n'a été trouvée (coefficient de régression=0,02 et P=0,39, Annexe 2). Ces dosages ont été réalisés selon la procédure CAYMAN®, méthode immunoenzymatique, par l'équipe de Monsieur Zerimech au pôle de Biologie, Pathologie et Génétique, laboratoire de Biochimie Biologie Moléculaire au centre hospitalo-universitaire de Lille. Cinquante microlitres de condensat ont été déposés sur une plaque de dosage à 96 puits. Les anticorps préalablement adsorbés dans les puits ont créé un complexe spécifique avec le 8-iso. Un lavage était réalisé pour éliminer l'excès d'anticorps, non fixé au 8-iso. Dans un second temps, un autre anticorps marqué par une enzyme (acétylcholinestérase) était ajouté ; l'enzyme hydrolysait le substrat (l'acétylcholine)

en acide 5-thio-2-Nitrobenzoïque. Cette réaction était mesurée par un spectrophotomètre d'absorption moléculaire à une longueur d'onde λmax de 412 nm (Ɛ=13 600). Grâce à la courbe d'étalonnage, le report de la densité optique (DO) a permis d'obtenir les concentrations du 8-iso de chaque échantillon (Annexe 1). Le coefficient de variation (CV) était inférieur à 15%. Les DO ont fourni des valeurs de concentration en 8-iso soit égales ou au-dessus de la limite de détection (≥LD) ou en dessous (<LD) de la limite de détection. La LD valait 2,7 pg/mL et correspond à la plus petite valeur pour laquelle le signal relevé est différent du blanc. Les dosages <LD étaient non différenciés du zéro par l'appareil de mesure car leur concentration était trop faible. Environ 31% des dosages étaient <LD parmi les participants non asthmatiques, et environ 26% parmi les participants avec un asthme actuel. Ces dosages n'ont pas été exclus des analyses car ils étaient informatifs. Avant de débuter les analyses, j'ai vérifié que le niveau du 8-iso était bien indépendant des plaques de dosage d'un point de vue technique (Annexe 3).

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

ESCAPE

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

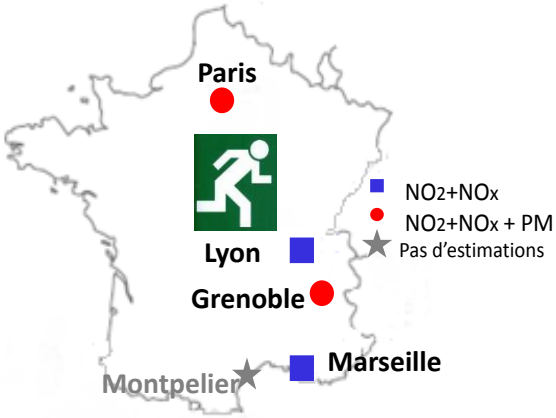


Figure 14. Estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE dans les villes de l'étude EGEA.

Les niveaux moyens annuels des polluants (µg/m^3) ont été estimés à l'adresse résidentielle de chaque participant entre 2009 et 2010, à partir d'une une grille de 50 mètres par 50 mètres. Les niveaux du NO_2 et des NOx ont été estimés à Paris, Lyon, Grenoble et Marseille, et les PM uniquement à Paris et à Grenoble (Figure 14). Aucune estimation n'a été réalisée à Montpellier. Les modèles LUR (Land Use Regression) élaborés par ESCAPE permettaient d'expliquer une large proportion de la variation spatiale des niveaux de polluants. Plusieurs variables spatiales ont été

intégrées aux modèles telles que la topographie des terrains (exemples : altitude, présence d'espaces verts), la densité de population et le trafic routier. L'ensemble des variables spatiales sont décrites dans l'article de Beelen *et al*. en 2013, et sont issues du Système d'Information Géographique (SIG) [87]. Cependant, les modèles LUR expliquaient une proportion variable des niveaux de pollution par ville. A titre d'exemple, ils expliquaient les niveaux du NO_2 à 77%, 83%, 90%, 59%, à Paris, Grenoble, Lyon et Marseille respectivement [87].

La rétropolation est utilisée pour transférer les modèles LUR, récents ou actuels, aux années antérieures. Dans notre étude, les estimations de la pollution de l'air extérieur rétropolée ont donc été utilisées afin d'obtenir une meilleure temporalité entre l'estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE entre 2009 et 2011 et l'étude EGEA2 qui s'est déroulée entre 2003 et 2007. Des données de pollution de l'air extérieur rétropolées étaient disponibles pour le NO_2, les NOx dans toutes les villes et pour les PM_{10} à Paris. Dans le projet ESCAPE, les modèles pour estimer les niveaux de PM et des NOx rétropolés étaient basés sur des données historiques de topographie et de réseaux routiers, et sur les niveaux de fond de PM et de NOx (http://www.escapeproject.eu/manuals/index.php). La concentration rétropolée ($C_{rétropolée}$) a été estimée en multipliant le niveau moyen annuel ESCAPE (C_{ESCAPE}) par le rapport (R) qui correspondait aux niveaux annuels moyens dérivés du ou des moniteurs de routine pour la période passée sur la période d'estimation de la période ESCAPE comme suit : $C_{rétropolée} = C_{ESCAPE} * R$, avec $R = C_{période\ passée} / C_{période\ ESCAPE}$ [88]. Les données sur l'intensité du trafic routier sur la route la plus proche et sur la charge totale du trafic routier ont également été utilisées. L'intensité du trafic routier était définie comme le nombre de véhicules circulant par jour sur la route la plus proche du domicile du participant, et était exprimée en véhicules par jour. La charge totale du trafic routier a été définie comme la charge du trafic routier sur l'ensemble des routes majeures dans un périmètre de 100 mètres autour du domicile du participant, exprimée par l'intensité du trafic multipliée par la longueur de la route.

IFEN

L'institut français de l'environnement (IFEN) fut créé en 1991. Depuis 2008, cet institut a été dissous et remplacé par le service de l'observation et des statistiques (SOeS) au sein du Commissariat général au développement durable du ministère de l'écologie du développement durable et de l'énergie.

Afin de compléter la base de données ESCAPE, les niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ estimés par IFEN ont été utilisés. L'estimation du niveau moyen annuel d'O_3 a été réalisée en 2004 à l'adresse résidentielle de chaque participant. Dans la littérature, le niveau d'ozone est resté relativement stable en France entre 2003 et 2007 [89] et par conséquent, l'estimation d'ozone de 2004 reflète bien l'exposition à l'ozone à EGEA2. L'institut IFEN a estimé le niveau d'O_3 à partir de la méthode du Krigeage [90]. Le krigeage est une forme d'interpolation permettant d'estimer le niveau de pollution d'un point de la grille, à partir d'une combinaison linéaire des autres niveaux de pollution connus en d'autres points. Tout comme pour les interpolations classiques, l'estimation de la concentration *z* pour un polluant donné en un point *x0*, notée Z(x0), est obtenue par combinaison linéaire de *n* concentrations aux points de mesure *xi* comme suit : $z(x0) = \sum_{i=1}^{n} \alpha i \, z(xi)$. Cette méthode prend en compte les poids de Krigeage αi qui dépendent des distances entre les données et la cible x0, des distances séparant les données entre elles et des structures spatiales des polluants. Le cokrigeage est l'extension à plusieurs variables du krigeage. En d'autres termes, il s'agit d'améliorer les estimations obtenues par krigeage en utilisant l'information fournie par d'autres variables telles que la topographie des terrains. L'interpolation a été effectuée à partir des niveaux moyens annuels provenant des stations de mesure de fond sur une grille de 4 kilomètres par 4 kilomètres. L'altitude et le gradient de concentration nord-sud ont été intégrés au processus d'interpolation car le niveau d'O_3 augmente avec l'altitude et est plus élevé dans le sud. Le niveau d'$O_{3\text{-estival}}$ était évalué à partir des moyennes mensuelles d'Avril à Septembre [62]. Les estimations des polluants étaient disponibles à Paris, Lyon, Grenoble et Marseille.

V. Sélection de la population d'étude

Premier objectif : **étudier dans un cadre transversal les associations entre la pollution de l'air extérieur, les phénotypes d'asthme et la concentration du 8-iso exhalé.**

Pour répondre au premier objectif, les analyses ont été effectuées chez les adultes au deuxième suivi de l'étude (EGEA2). Seuls les participants avec des données disponibles sur le statut asthmatique (sans asthme/asthme actuel), la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé ont été inclus. Les participants avec un dosage en 8-iso exhalé dont le CV était supérieur à 15% (N=5) ou avec un dosage nul (N=2), ceux dont le statut tabagique était inconnu (N=2), ceux fumant dans l'heure précédent le recueil du condensat de l'air expiré (N=5), ceux ayant déménagé entre le recueil du condensat et l'estimation de la pollution par ESCAPE (N=8), et ceux avec un asthme vie mais sans asthme actuel (n=33) n'ont pas été inclus. La population d'étude se composait de 608 adultes, dont 368 non asthmatiques et 240 participants avec un asthme actuel (Figure 15). Parmi les participants non asthmatiques, 253 participants avaient un dosage en 8-iso ≥LD (69%), et parmi les participants avec un asthme actuel, 178 participants avaient un dosage en 8-iso ≥LD (74%).

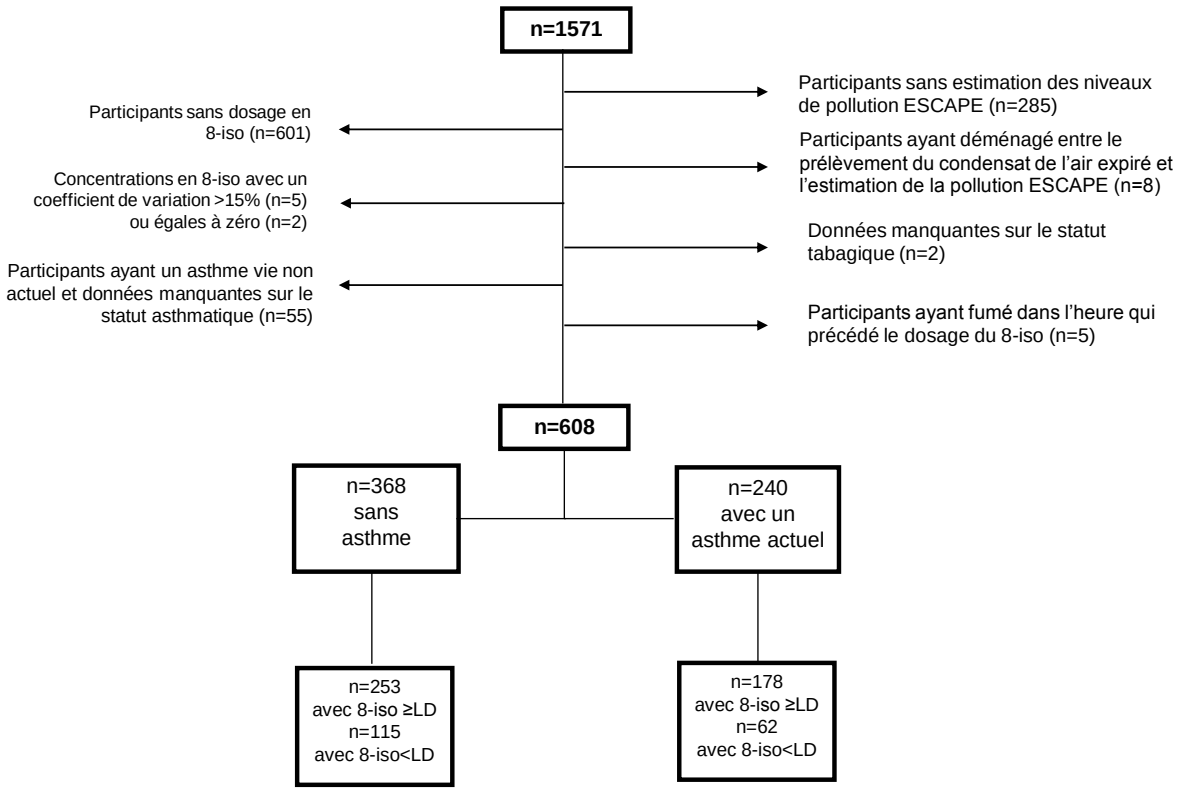


Figure 15. Sélection de la population d'étude.

Parmi les 240 participants avec un asthme actuel à EGEA2, seuls 239 avaient des données sur l'activité de l'asthme, 237 sur le score de symptômes et 225 sur le contrôle de l'asthme (Figure 16).

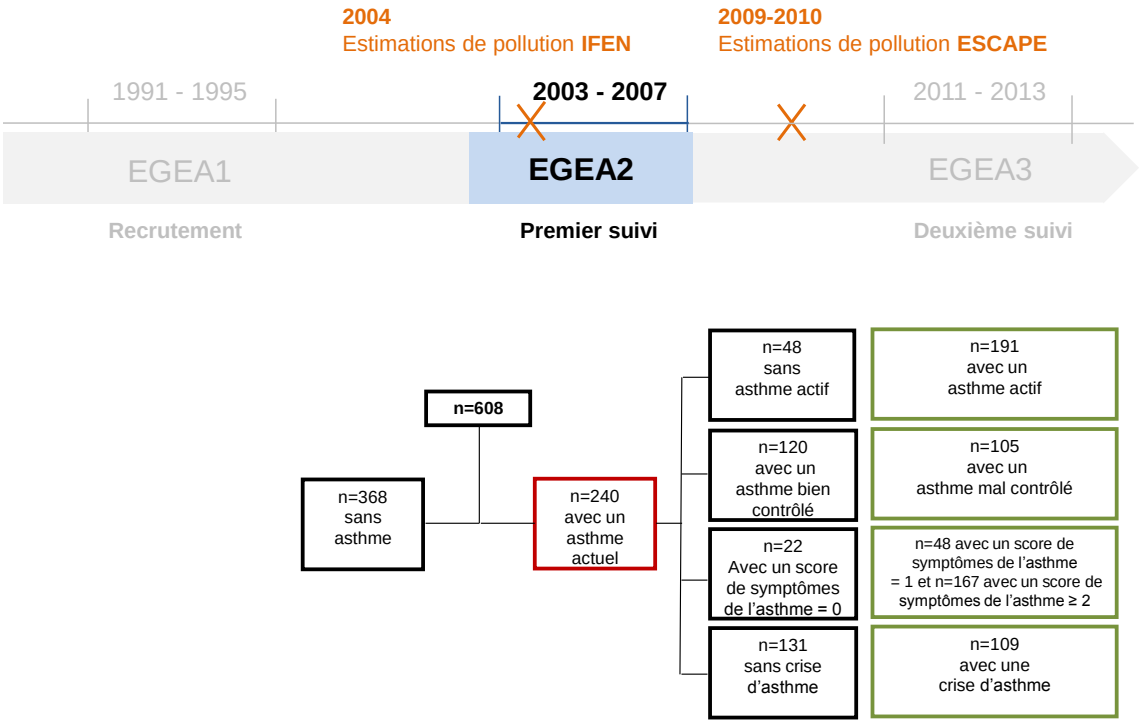


Figure 16. Les différents phénotypes d'asthme parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2.

Afin d'évaluer un éventuel biais de sélection, les participants inclus et ceux non inclus dans les analyses ont été comparés (Annexe 4). Les participants inclus avaient une concentration en 8-iso exhalé plus élevée (P=0,04) et étaient exposés à de plus faibles niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ (P<0,001) que les participants non inclus dans les analyses.

Second objectif : étudier si le 8-iso pourrait être un médiateur dans les associations entre la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme. Pour ce faire dans un cadre longitudinal, les associations entre la pollution de l'air extérieur, la persistance des phénotypes d'asthme et la concentration du 8-iso exhalé ont été étudiées.

Les analyses ont été effectuées chez les participants avec un asthme actuel à EGEA2 et qui avaient des données disponibles sur les phénotypes d'asthme à EGEA2 et à EGEA3. Les effectifs sont décrits dans la Figure 17.

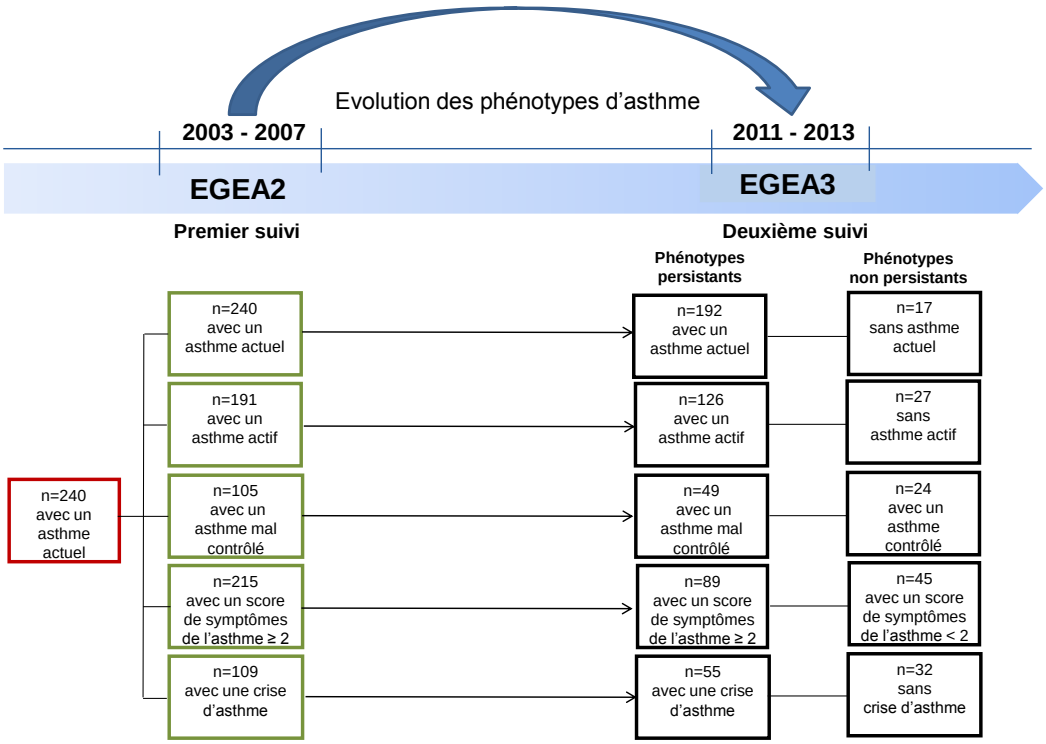
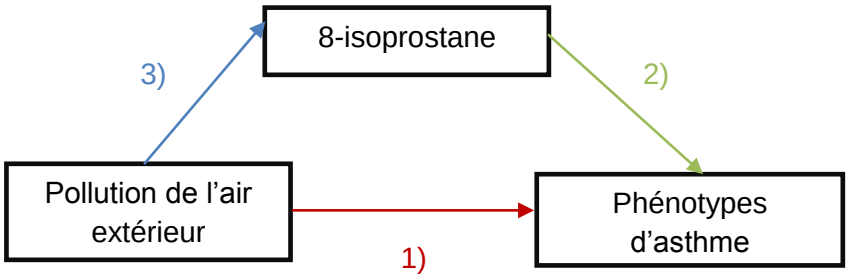


Figure 17. Evolution des phénotypes d'asthme parmi les participants avec un asthme actuel à EGEA2.

VI. Stratégie d'analyse



- **Premier objectif**

Les 608 adultes ont été décrits en fonction du statut asthmatique, de la LD du dosage du 8-iso exhalé et par ville. Les niveaux de pollution ont été décrits par ville et le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour estimer la corrélation entre les polluants. Concernant la concentration du 8-iso exhalé, une transformation logarithmique a été appliquée afin d'obtenir une distribution normale (Annexe 5). La recherche d'une variabilité interplaque (Annexe 3) et une réflexion sur la meilleure prise en compte des concentrations en 8-iso <LD (Annexe 6) ont également été menées. Parmi les participants avec un asthme actuel, l'étude des associations entre la concentration du 8-iso exhalé avec la durée de l'asthme, l'âge de début d'asthme, la fonction ventilatoire, la sensibilité allergique et le tabagisme a été conduite, ainsi qu'avec la prise de CSI et de corticoïdes oraux dans les 12 derniers mois et la fréquence d'utilisation des CSI.

L'étude EGEA est une étude cas-témoins et familiale. Les participants de la même famille partagent un terrain génétique, des facteurs socio-économiques et un style de vie qui peuvent être associés au niveau de pollution de l'air extérieur ou au risque d'asthme. L'appartenance à la ville peut aussi être associée au niveau de pollution de l'air extérieur. Des modèles multiniveaux prenant compte la dépendance familiale et la ville par des effets aléatoires ont donc été utilisés. La figure 18 ci-dessous résume le concept des modèles multiniveaux. Le niveau 3 correspond à la ville, le niveau 2 à la famille et le niveau 1 à l'individu, et chaque niveau s'emboîte l'un dans l'autre.

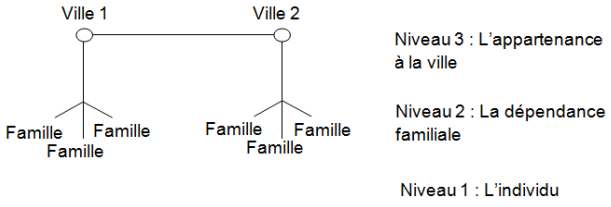


Figure 18. Concept d'un modèle multiniveaux.

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale. Les associations entre la concentration du 8-iso exhalé et les phénotypes d'asthme ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires uniquement sur la dépendance familiale. Des modèles multinomiaux ont été utilisés pour étudier les associations en lien avec le phénotype « score de symptômes de l'asthme» car ce phénotype était exprimé en trois classes. Ces associations ont été étudiées chez les participants avec un asthme actuel et non chez ceux avec un asthme vie. En effet, sélectionner les participants avec un asthme vie n'était pas pertinent car l'asthme vie ne reflète pas nécessairement un asthme récent et actif à EGEA2.

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé ont été étudiées à l'aide de modèles de régression linéaire multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale. Les analyses ont d'abord été réalisées chez les participants non asthmatiques afin de s'affranchir des associations connues entre le 8-iso et l'asthme. Des analyses de sensibilité ont également été menées en conduisant les analyses par ville et des modèles bi-polluants ($PM_{2.5}$ ou NO_2 + O_3/$O_{3\text{-estival}}$). Les associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé ont ensuite été étudiées chez les participants avec un asthme actuel.

Des méta-analyses sur la ville ont également été effectuées dans le but de prendre en compte le poids de la ville dans les associations étudiant l'effet de la pollution de l'air extérieur. Pour cela, le programme *%metaanal* de l'école de Santé Publique d'Harvard (https://www.hsph.harvard.edu/donna-spiegelman/software/metaanal) a été utilisé. Les méta-analyses n'ont pas été effectuées pour les PM car elles ont été estimées uniquement dans deux villes. En cas d'hétérogénéité non significative (P>0,05), c'est à dire en cas d'associations non significativement différentes entre les villes, les résultats des analyses regroupant toutes les villes peuvent alors être considérés.

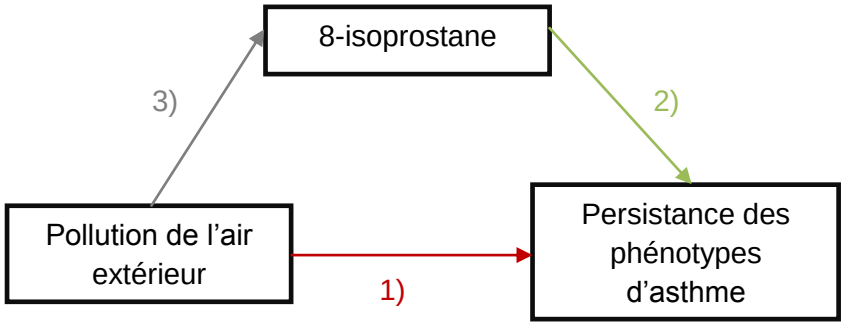
Toutes les estimations ont été ajustées sur l'âge, le sexe et le statut tabagique. Le tableau 8 page suivante résume le codage des variables utilisées dans les analyses descriptives et dans les modèles précédemment décrits.

Tableau 8. Codage des variables utilisées dans les analyses et les modèles.

Nom de la variable	Codage
Age	[16-25[, [25-35[, [35-45[, [45-55[, ≥55 (ans) dans les analyses descriptives (Tableau 11 et Annexe 8) et en continu (années) dans les autres analyses descriptives et les modèles
Sexe	Homme/Femme
Statut tabagique[#]	Non-fumeur/Ex-fumeur/Fumeur
IMC	< 20, [20-25[, [25-30[, ≥ 30 (kg/m²) dans les analyses descriptives et en continu dans les modèles
CSP	Sans emploi/Cadre/Technicien/Agriculteur-Ouvrier
Statut asthmatique	Non asthmatique/Asthmatique actuel
Activité de l'asthme	Asthme non actif/Asthme actif
Contrôle de l'asthme	Contrôlé/Partiellement et non contrôlé
Score de symptômes de l'asthme[¶]	En 3 classes (0, 1, 2 symptômes et plus*)
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois	Non/Oui
Niveaux de polluants	En continu (µg/m^3)
Concentration du 8-iso	En continu (pg/mL) ou en classes (< ≥ Médiane, < ≥ LD)

IMC : indice de masse corporelle ; CSP : catégorie socioprofessionnelle ; LD : limite de détection du dosage du 8-iso ; [#]Les fumeurs étaient les participants fumant la cigarette, le cigare ou la pipe au moment de leur participation à l'étude. Les ex-fumeurs étaient ceux n'ayant pas fumé pendant minimum un mois avant leur inclusion ; [¶]Prend en compte, un essoufflement avec des sifflements, un réveil pour une sensation d'oppression thoracique, une crise d'essoufflement au repos, une crise d'essoufflement après un exercice et un réveil pour une crise d'essoufflement, dans les 12 derniers mois.

- **Second objectif**



Effet total = effet direct (1) + effet indirect (3+2)

L'étude de médiation consiste à définir un effet total qui correspond à la somme de l'effet direct et de l'effet indirect dans un contexte longitudinal. Dans cette étude, l'effet direct (1) correspondait à l'association entre la pollution de l'air extérieur et la persistance des phénotypes d'asthme. L'effet indirect correspondait à l'effet qui est médié par la concentration du 8-iso exhalé, autrement dit à l'association entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé (3) et à l'association entre la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme (2).

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance des phénotypes d'asthme ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires sur la ville et la dépendance familiale. Les associations entre la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique multiniveaux avec des effets aléatoires uniquement sur la dépendance familiale. Ces modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique. Les associations en lien avec la persistance des crises d'asthme et du mauvais contrôle de l'asthme n'ont pas pu être étudiées en raison des faibles effectifs.

- **Pour les deux objectifs**

Des ajustements supplémentaires ont été effectués sur l'indice de masse corporelle (IMC), la catégorie socioprofessionnelle, l'utilisation des produits de nettoyage et le NO_2 de fond. L'utilisation des produits de nettoyage était le meilleur indicateur de l'exposition à la pollution de l'air intérieur dans l'étude EGEA. Afin d'étudier uniquement l'effet du trafic routier, les estimations des associations entre le trafic routier avec l'asthme actuel et la concentration du 8-iso exhalé ont également été ajustées sur le NO_2 de fond.
Des analyses avec les estimations de pollution de l'air extérieur rétropolées ont été effectuées car la pollution de l'air extérieur a été estimée par ESCAPE entre 2009 et 2010 alors que l'étude EGEA2 se déroulait entre 2003 et 2007. L'objectif étant d'étudier l'effet de l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, des analyses de sensibilité en retirant les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ont été conduites.

Les résultats sont présentés pour une augmentation de : 20 µg/m^3 de NOx, 10 µg/m^3 de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$ et 5 µg/m^3 de $PM_{2.5}$. Pour les indicateurs du trafic routier, les résultats sont présentés pour une augmentation de 5 000 véhicules par jour pour l'intensité du trafic routier, et pour 4 millions x mètres par jour pour la charge totale du trafic routier. Le niveau de significativité statistique était de α=0,05. Les associations pour lesquelles les modèles ne convergeaient pas sont indiquées par une croix (X) dans les tableaux. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA).

I. Description des participants

La description de cette population est présentée dans les tableaux 9 et 10 ci-après. Parmi les 608 adultes, les participants étaient en moyenne âgés de 43 ans et le ratio homme/femme était équilibré avec 47% d'hommes. La majorité des participants était non-fumeurs (51%) et un peu plus d'un tiers étaient en surpoids (37%, BMI ≥ 25 Kg/m²). Ils étaient majoritairement cadres ou techniciens (76%) et 39% avaient un asthme actuel. En comparaison des participants des autres villes, les participants de Paris avaient une moyenne d'âge plus faible (P<0,0001), étaient davantage non-fumeurs (P=0,01), avaient davantage un IMC <20 (kg/m²) (P=0,005) et étaient moins souvent ouvriers/agriculteurs (P<0,0001, Annexe 7). Le pourcentage le plus élevé de participants avec un asthme actuel était à Paris (P=0,005) et les parisiens avaient un asthme mieux contrôlé (P=0,05). Les participants de Lyon avaient plus souvent un asthme actif (P=0,01) en comparaison des participants des autres villes (Annexe 7).

I.1. En fonction du statut asthmatique

En comparaison des participants non asthmatiques, les participants avec un asthme actuel étaient plus souvent des hommes (P=0,02) avec une moyenne d'âge plus faible (P=0,001), ils étaient plus souvent fumeurs actifs (P=0,02), sans emploi (P=0,001). De façon intéressante, la moyenne géométrique du 8-iso exhalé (1^{er} - 3^{e} percentiles) était plus élevée chez les participants avec un asthme actuel que chez les non asthmatiques (3,97 pg/mL (1,89-9,10) et 2,69 pg/mL (1,14-6,79) P=0,004, respectivement, Tableau 9 page suivante).

I.2. En fonction de la concentration du 8-isoprostane exhalé et de la limite de détection

En comparaison des participants avec un asthme actuel et avec une concentration en 8-iso <LD, les participants avec un asthme actuel et avec une concentration en 8-iso ≥LD avaient un asthme mieux contrôlé (P=0,02) et déclaraient moins de crise d'asthme dans les 12 derniers mois (P=0,004) (Tableau 10 page 51). Aucune association significative n'a été trouvée avec les autres phénotypes d'asthme.

Tableau 9. Description des participants en fonction du statut asthmatique.

Caractéristiques	**n=608**	**Participants sans asthme N=368**	**Participants avec un asthme actuel N=240**	**Valeur de p**
Age (années) moyenne ± écart-type	42,5 ± 17,2	45,5 ± 26,3	37,9 ± 17,5	**0,001**¶
Sexe, homme, n (%)	288 (47,4)	160 (43,5)	128 (53,3)	**0,02**¶
IMC (kg/m²), n (%)				
<20	70 (11,5)	38 (10,3)	32 (13,3)	
[20-25[	316 (52,0)	193 (52,4)	123 (51,3)	0,62
[25-30[	165 (27,1)	104 (28,3)	61 (25,4)	
≥30	57 (9,4)	33 (9,0)	24 (10,0)	
Statut tabagique, n (%)				
Non-fumeurs	312 (51,3)	189 (51,4)	123 (51,3)	**0,02**¶
Ex-fumeurs	168 (27,6)	113 (30,7)	55 (22,9)	
Fumeurs actuels	128 (21,1)	66 (17,9)	62 (25,8)	
Catégorie socioprofessionnelle, n (%)	n=605	n=366	n=239	
Sans emploi	72 (11,9)	29 (7,9)	43 (18,0)	
Cadres	212 (35,0)	138 (37,7)	74 (31,0)	**0,001**¶
Techniciens	248 (41,0)	149 (40,7)	99 (41,4)	
Agriculteurs-Ouvriers	73 (12,1)	50 (13,7)	23 (9,6)	
Nombre d'années à la même adresse résidentielle, moyenne ± écart-type (min;max)	n=607 12,4 ± 10,7 (0;48)	13,0 ±10,9 (0;48)	n=239 11,4 ± 10,4 (0;46)	0,07#
Asthme actuel, n (%)	n=608 240 (39,5)	/	/	***/***
Durée de l'asthme (années) moyenne ± écart-type (min;max)	/	/	n=229 15,9 ± 11,6 (0;59,6)	/
Âge de début d'asthme (années), n (%)			n=228	
≤4	/	/	80 (35,1)	/
]4–16]			79 (34,7)	
>16			69 (30,3)	
Activité de l'asthme, n (%)	n=599	n=360	n=239	
Non asthmatique	360 (60,1)	216 (60,1)	/	***/***
Participant avec un asthme non actif	48 (8,0)	/	48 (20,1)	
Participant avec un asthme actif	191 (31,9)	/	191 (79,9)	
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)	n=225		n=225	
Contrôlé	120 (53,3)	/	120 (53,3)	***/***
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	105 (46,7)		105 (46,7)	
Score de symptômes de l'asthme, n (%)	n=237		n=237	
0	22 (9,3)		22 (9,3)	
1	48 (20,2)	/	48 (20,2)	***/***
≥2	167 (70,5)		167 (70,5)	
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois, n (%)	n=240 109 (45,4)	/	109 (45,4)	***/***
Moyenne géométrique du 8-isoprostane exhalé (q1-q3)	(n=431) 3,16 (1,41-7,69)	(n=253) 2,69 (1,14-6,79)	(n=178) 3,97 (1,89-9,10)	**0,004**¶

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

Tableau 10. Description des participants en fonction de la limite de détection (LD) des dosages du 8-iso exhalé parmi les participants avec un asthme actuel.

	Participants avec un dosage en 8-iso ≥LD N=178	**Participants avec un dosage en 8-iso <LD N=62**	**Valeur de p**
Age, moyenne ± écart-type	37,2 ± 17,0	40,0 ± 18,8	0,26
Sexe, homme, n (%)	93 (52,3)	36 (56,6)	0,57
IMC (kg/m²), n (%)			
<20	27 (15,2)	5 (8,1)	
[20-25[	89 (50,0)	34 (54,8)	0,27
[25-30[	42 (23,6)	19 (30,7)	
≥30	20 (11,2)	4 (6,45)	
Statut tabagique, n (%)			
Non-fumeurs	96 (53,9)	(43,6)	0,21
Ex-fumeurs	36 (20,2)	(30,7)	
Fumeurs actuels	46 (25,8)	(25,8)	
Catégorie socioprofessionnelle, n (%)			
Sans emploi	29 (16,4)	(22,6)	
Cadres	55 (31,1)	(30,7)	0,58
Techniciens	77 (43,5)	(35,5)	
Agriculteurs-Ouvriers	16 (9,0)	(11,3)	
Asthme actif, n (%)	n=177 137 (77,4)	54 (87,1)	0,10
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)	n=167	n=58	
Contrôlé	98 (58,7)	22 (37,9)	**0,02**[¶]
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	69 (41,3)	36 (62,1)	
Score de symptômes de l'asthme, n (%)	n=175		
0	18 (10,3)	4 (6,40)	0,37[±]
1	38 (21,7)	10 (16,1)	
≥2	119 (68,00)	48 (77,4)	
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois, n (%)	71 (39,9)	38 (61,2)	**0,004**[¶]
CSI, n (%)	n=176 87 (49,4)	n=60 32 (53,3)	0,60
Corticoïdes oraux, n (%)	n=177 24 (13,5)	12 (19,4)	0,32

LD : limite de détection ; IMC : indice de masse corporel ; CSI : corticoïdes stéroïdiens inhalés ; [¶]Résultats significatifs à 5% ; [±]Test de chi deux non valide car l'effectif pour « Score=0 et 8-iso<LD » était <5.

II. Description de la moyenne géométrique du 8-isoprostane exhalé

II.1. En fonction des caractéristiques des participants

Parmi les participants non asthmatiques, la moyenne géométrique du 8-iso exhalé était plus élevée chez les femmes (P=0,02, Tableau 11), diminuait avec l'âge (P de tendance =0,003) et était plus élevée chez les participants vivant à Paris (P<0,0001, Annexe 7). Aucune association significative entre la concentration du 8-iso exhalé avec le statut tabagique, l'IMC et la catégorie socioprofessionnelle n'a été trouvée.

Tableau 11. Moyennes géométriques (MG) et les 25e et 75e percentiles de la concentration du 8-iso exhalé parmi les participants non asthmatiques et avec un dosage en 8-iso ≥LD.

Parmi les non asthmatiques N=253	n	MG	q1	q3	Valeur de p#
Sexe					
Hommes	112	2,11	0,98	5,75	**0,02**¶
Femmes	141	3,26	1,32	7,98	
Age					
[16-25[	38	4,56	2,20	8,62	
[25-35[	47	3,36	1,14	11,0	**0,04**¶
[35-45[	29	2,60	1,10	5,83	0,003#
[45-55[	63	2,71	1,33	5,82	
≥55	76	1,82	0,82	4,73	
Statut tabagique					
Non-fumeurs	123	2,85	1,14	7,19	0,87
Ex-fumeurs	87	2,30	1,00	5,61	
Fumeurs actifs	43	3,16	1,41	5,44	
IMC (kg/m²)					
<20	30	2,51	1,00	14,7	
[20-25[	130	2,87	1,00	8,08	0,27
[25-30[	70	2,38	1,32	4,91	
≥30	23	3,14	1,41	6,12	
Catégorie socioprofessionnelle					
Sans emploi	21	5,19	2,35	9,88	
Cadres	100	3,05	1,11	8,26	
Techniciens	98	2,51	1,14	5,61	0,28
Ouvriers	33	1,54	0,58	4,88	

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

Chez les participants avec un asthme actuel, la concentration du 8-iso exhalé diminuait également avec l'âge (P de tendance=0,02, Annexe 8) et était plus faible chez les ouvriers et les agriculteurs (P=0,02). Aucune association significative n'a été trouvée entre la concentration du 8-iso exhalé et l'activité de l'asthme, le contrôlé de l'asthme, le score de symptômes de l'asthme et la crise d'asthme dans les 12 derniers mois (toutes les valeurs de P>0,16, Annexe 8). Aucune association significative n'a été trouvée entre la concentration du 8-iso exhalé et le tabagisme

exprimé en habitudes tabagiques, en quantité de tabac ou en nombre de paquets-années (toutes les valeurs de P>0,85, Annexe 9).

II.2. En fonction de l'utilisation des corticoïdes stéroïdiens inhalés et oraux

Parmi les participants avec un asthme actuel et un dosage en 8-iso≥LD, la moyenne géométrique du 8-iso était plus élevée chez ceux ne prenant pas de CSI et de corticoïdes oraux dans les 12 derniers mois mais pas de façon significative (P>0,05, Tableau 12).

Tableau 12. Associations entre l'utilisation des corticoïdes inhalés et oraux dans les 12 derniers mois et la concentration du 8-iso exhalé parmi les participants avec un asthme actuel et un dosage en 8-iso ≥LD.

	n	MG	q1	q3	Valeur de p[#]	Valeur de p[¶]
Prise de corticoïdes inhalés						
Non	89	4,52	2,39	9,93	0,12	0,52
Oui	87	3,49	1,55	8,51		
Prise de corticoïdes oraux						
Non	154	4,16	2,00	9,17	0,15	0,40
Oui	24	2,94	1,51	5,89		

MG : moyenne géométrique du 8-iso ; q1-q3 : 25^{e} et 75^{e} percentiles. [#]Non ajusté ; [¶]Ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle.

Parmi les participants avec un asthme actuel et un dosage en 8-iso≥LD, 141 déclaraient ne pas avoir utilisé de CSI, 14 déclaraient prendre des CSI dans les 12 derniers mois, 9 dans les 3 derniers mois et 19 dans les 15 derniers jours (Tableau 13). La moyenne géométrique du 8-iso diminuait plus la prise de CSI était récente mais pas de façon significative (P>0,05).

Tableau 13. Associations entre les fenêtres d'exposition aux CSI et la concentration du 8-iso exhalé parmi les participants avec un asthme actuel et un dosage en 8-iso≥LD.

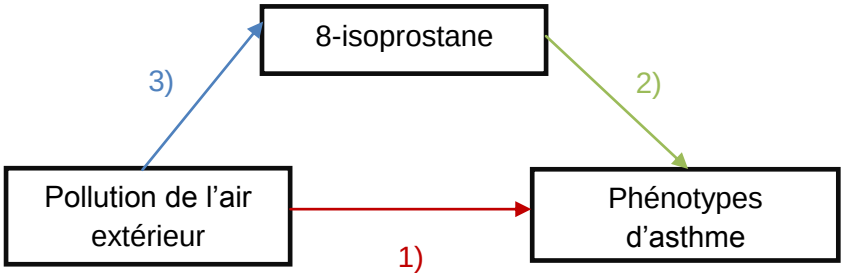
Fenêtres d'exposition aux CSI	n	MG (q1-q3)	Valeur de p[#]	Valeur de p[¶]	Valeur du P de tendance
Non	141	4,22 (2,00-8,94)			
Oui dans les :					
12 derniers mois	14	4,69 (1,64-12,4)	0,24	0,64	0,38
3 derniers mois	9	4,21 (2,21-10,0)			
15 derniers jours	19	2,68 (1,37-6,58)			

MG : moyenne géométrique du 8-iso ; q1-q3 : 25^{e} et 75^{e} percentiles. [#]Non ajusté ; [¶]Ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle.

III. Description des niveaux de pollution de l'air extérieur

Les boîtes à moustaches dans l'annexe 10 décrivent les niveaux de pollution par ville et la ligne en rouge correspond à la valeur recommandée par l'OMS. Les participants de Paris étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO_2 (P<0,0001), de $PM_{2.5}$ (P=0,02) et de trafic routier (P<0,0001), les participants de Lyon étaient exposés à des niveaux plus élevés de NOx (P<0,0001) et ceux de Marseille étaient exposés à des niveaux plus élevés d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ (P<0,0001). Les niveaux de PM_{10} et de $PM_{2.5}$ étaient supérieurs au seuil recommandé par l'OMS. Les estimations de polluants étaient toutes corrélées positivement et significativement entre elles (coefficient de corrélation (r) ≥0,47, P<0,0001, Annexe 11) sauf les estimations d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ corrélées négativement aux autres estimations de polluants (r≤-0,15, P<0,0001, Annexe 11). Les estimations de NO_2, NOx et PM_{10} rétropolées étaient fortement corrélées aux estimations non rétropolées (r≥0,98 et P<0,001, données non montrées). Les cadres et les techniciens étaient exposés à des niveaux plus élevés de NO_2 (P=0,04, Annexe 12), et les ouvriers et les agriculteurs étaient exposés à des niveaux plus élevés d'O_3 (P=0,002, Annexe 12).

IV. Etude des associations dans le cadre du premier objectif



IV.1. Pollution de l'air extérieur et phénotypes d'asthme

Quel que soit l'ajustement, le risque d'asthme actuel augmentait significativement avec une augmentation de l'intensité du trafic routier de 5 000 véhicules par jour (OR ajusté (ORa) ($IC_{95\%}$)= 1,10 (1,00;1,19), Tableau 14) et significativement avec une augmentation du niveau d'O_3 de 10 µg/m^3 (ORa ($IC_{95\%}$)= 1,96 (1,22;3,14), Tableau 14). Aucune association significative n'a été trouvée avec les autres polluants. Les résultats étaient similaires avec les estimations de NO_2, NOx et PM_{10} rétropolées et après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle (Tableau 14). Concernant les autres phénotypes d'asthme, une augmentation du niveau d'O_3 de 10 µg/m^3 était également associée positivement et significativement à l'asthme actif (ORa ($IC_{95\%}$)= 2,79 (1,05;7,43), Annexe 13), à un mauvais contrôle de l'asthme (ORa ($IC_{95\%}$)= 1,95 (1,02;3,69), Annexe 14) et aux crises d'asthme dans les 12 derniers mois (ORa ($IC_{95\%}$)= 2,24 (1,11;4,51), Annexe 16). Aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et le score de symptômes de l'asthme n'a été trouvée (Annexe 15).

Les associations entre la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme n'étaient pas statistiquement hétérogènes entre les villes car les tests d'hétérogénéité des méta-analyses étaient tous non significatifs (P>0,05).

Tableau 14. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme actuel.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	608	608	437	437	605	**605**	**603**	603
	OR brut	0,99	1,05	1,10	0,89	1,16	**1,09**	**2,01**	1,29
	(IC 95%)	(0,87;1,15)	(0,92;1,19)	(0,65;1,85)	(0,54;1,45)	(0,96;1,41)	**(1,00;1,19)[¶]**	**(1,26;3,23)[¶]**	(0,68;2,46)
Modèle 2	n	608	608	437	437	608	**608**	**603**	603
	OR ajusté	0,99	1,04	1,08	0,84	1,15	**1,10**	**1,88**	1,10
	(IC 95%)	(0,86;1,14)	(0,92;1,18)	(0,63;1,84)	(0,51;1,40)	(0,96;1,40)	**(1,00;1,19)[¶]**	**(1,18;2,99)[¶]**	(0,67;1,81)
Modèle 3	n	605	605	436	436	605	**605**	**600**	600
	OR ajusté	1,00	1,05	1,05	0,84	1,16	**1,10**	**1,88**	1,10
	(IC 95%)	(0,87;1,16)	(0,92;1,19)	(0,61;1,81)	(0,50;1,39)	(0,96;1,40)	**(1,00;1,19)[¶]**	**(1,19;3,00)[¶]**	(0,67;1,81)
Modèle 4	n	603	603	435	435	603	**603**	**598**	598
	OR ajusté	0,99	1,04	1,06	0,86	1,15	**1,10**	**1,96**	1,23
	(IC 95%)	(0,85;1,14)	(0,91;1,18)	(0,61;1,83)	(0,51;1,44)	(0,95;1,39)	**(1,00;1,19)[¶]**	**(1,22;3,14)[¶]**	(0,70;2,16)
Modèle 5	n	603	603	223					
	OR ajusté	1,02	1.00	1.12					
	(IC 95%)	(0,91;1,13)	(0,90;1,13)	(0,56;2,27)					
Modèle 6	n	557	557	400	400	557	**557**	**553**	553
	OR ajusté	1,00	1,06	1,06	0,93	1,20	**1,10**	**1,63**	1,05
	(IC 95%)	(0,87;1,17)	(0,92;1,21)	(0,59;1,91)	(0,54;1,59)	(0,99;1,47)	**(1,01;1,20)[¶]**	**(1,04;2,57)[¶]**	(0,74;1,48)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe et habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

IV.2. Concentration du 8-isoprostane exhalé et phénotypes d'asthme

Quel que soit l'ajustement, le risque d'asthme actuel augmentait significativement avec une augmentation de la concentration du 8-iso exhalé de 1 pg/mL (ORa ($IC_{95\%}$)= 1,50 (1,07;2,10), Figure 19).

Dans les modèles suivants, la concentration du 8-iso <LD a été utilisée comme catégorie de référence. Dans un premier temps, aucune association significative entre la concentration du 8-iso exhalé ≥LD et l'asthme actuel n'a été trouvée (ORa ($IC_{95\%}$)= 1,25 (0,86;1,80)). Dans un second temps, la concentration du 8-iso exhalé a été exprimée en trois classes (<LD, ≥LD et ≤médiane, ≥LD et >médiane). L'association entre la concentration du 8-iso exhalé ≥LD et ≤médiane et l'asthme actuel était négative et non significative (ORa ($IC_{95\%}$)= 0,96 (0,62;1,50)). L'association entre la concentration du 8-iso exhalé ≥LD et >médiane et l'asthme actuel était positive à la limite de la significativité (ORa ($IC_{95\%}$)= 1,49 (0,99;2,23)). Enfin, plus la concentration du 8-iso exhalé était élevée plus le risque d'asthme actuel augmentait (P de tendance = 0,04).

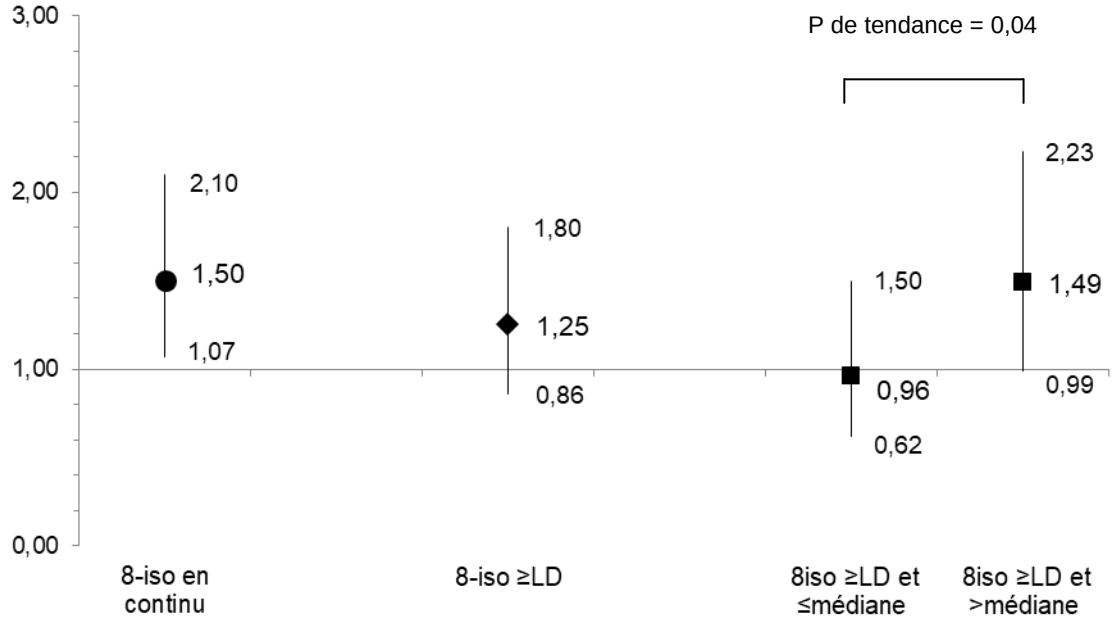


Figure 19. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé - exprimée en continu et selon la LD - et l'asthme actuel.

Aucune association significative n'a été trouvée entre la concentration du 8-iso exhalé et l'activité de l'asthme, le contrôlé de l'asthme, le score de symptômes de l'asthme et la crise d'asthme dans les 12 derniers mois (Annexe 17).
La concentration du 8-iso exhalé n'était pas associée significativement à la durée de l'asthme (en années), à l'âge de début d'asthme exprimé en continu (en années) ou en classes (toutes les valeurs de P> 0,40, Annexe 18). De plus, aucune association significative n'a été trouvée entre la concentration du 8-iso exhalé et le VEMS exprimé en continu (en % prédit) ou en classes (toutes les valeurs de P> 0,60) et la sensibilisation allergique (Valeur de P= 0,12, Annexe 18).

IV.3. Pollution de l'air extérieur et concentration du 8-isoprostane exhalé

Dans un premier temps, les associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé ont été étudiées chez les participants non asthmatiques afin de s'affranchir de l'association entre la concentration du 8-iso exhalé et le risque d'asthme.
Quel que soit l'ajustement, la concentration du 8-iso exhalé augmentait significativement avec une augmentation du niveau de $PM_{2.5}$ de 5 µg/m^3 (β ajusté ($IC_{95\%}$)= 0,23 (0,005;0,46), Tableau 16 page 60) tandis qu'elle diminuait significativement avec une augmentation des niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ de 10 µg/m^3 (βa ($IC_{95\%}$)= -0,20 (-0,39;-0,01), βa ($IC_{95\%}$)= -0,52 (-0,77;-0,26), respectivement, Tableau 16). Les résultats étaient similaires avec les estimations de NO_2, NOx et PM_{10} rétropolées. Après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle, l'association entre les $PM_{2.5}$ et la concentration du 8-iso exhalé était à la limite de la significativité (P=0,054) (Tableau 16).

Afin de mieux comprendre les associations négatives entre l'O_3 et l'$O_{3\text{-estival}}$ avec la concentration du 8-iso exhalé, des analyses stratifiées selon la ville ont été réalisées. Les résultats montrent que la concentration du 8-iso exhalé diminuait significativement avec une augmentation des niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ de 10 µg/m^3 uniquement à Paris (Figures 20 et 21, page 61). Les associations n'étaient cependant pas statistiquement hétérogènes entre les villes car les tests d'hétérogénéité des méta-analyses étaient non significatifs (P>0,05, Annexes 19 et 20). Néanmoins, ces méta-analyses ont montré que la ville de Paris avait le poids le plus important dans les associations entre l'O_3 et l'$O_{3\text{-estival}}$ avec la concentration du 8-iso exhalé. Après avoir retiré les participants de Paris, aucune association

significative n'a été trouvée entre l'O_3 et $O_{3\text{-estival}}$ avec la concentration du 8-iso exhalé (Tableau 15).

Tableau 15. Associations entre l'O_3 et $O_{3\text{-estival}}$ avec la concentration du 8-iso exhalé.

	Participants dans toutes les villes	Avec seulement les participants de Paris	Sans les participants de Paris
O_3	**250** **-0,20 (-0,39;-0,01)** **0,04**¶	**111** **-0,22 (-0,43;-0,01)** **0,04**¶	139 -0,04 (-0,26;0,17) 0,69
$O_{3\text{-estival}}$	**250** **-0,52 (-0,77;-0,26)** **0,002**¶	**111** **-0,54 (-0,94;-0,14)** **0,009**¶	139 -0,09 (-0,30;0,12) 0,42

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale. Pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$. Modèles ajustés sur âge, sexe, habitudes tabagiques et utilisation de produits de nettoyage; ¶Résultats significatifs à 5 %.

Tableau 16. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	253	253	185	**185**	252	252	**250**	**250**
	β brut	0,05	0,03	0,13	**0,27**	0,07	0,03	**-0,22**	**-0,55**
	(IC 95%)	(-0,008;0,11)	(-0,02;0,08)	(-0,10;0,36)	**(0,05;0,49)**	(-0,04;0,18)	(-0,02;0,08)	**(-0,41;-0,03)**	**(-0,81;-0,28)**
	Valeur de p	0,08	0,22	0,30	**0,02**[¶]	0,18	0,14	**0,01**[¶]	**0,001**[¶]
Modèle 2	n	253	253	185	**185**	253	253	**250**	**250**
	β ajusté	0,04	0,02	0,12	**0,25**	0,04	0,02	**-0,20**	**-0,52**
	(IC 95%)	(-0,02;0,10)	(-0,03;0,07)	(-0,11;0,36)	**(0,03;0,46)**	(-0,07;0,15)	(-0,03;0,07)	**(-0,38;-0,02)**	**(-0,78;-0,26)**
	Valeur de p	0,24	0,59	0,33	**0,03**[¶]	0,50	0,37	**0,03**[¶]	**0,002**[¶]
Modèle 3	n	253	253	185	**185**	253	253	**250**	**250**
	β ajusté	0,03	0,01	0,11	**0,23**	0,03	0,02	**-0,20**	**-0,52**
	(IC 95%)	(-0,03;0,09)	(-0,05;0,07)	(-0,12;0,34)	**(0,005;0,46)**	(-0,09;0,15)	(-0,02;0,06)	**(-0,39;-0,01)**	**(-0,77;-0,26)**
	Valeur de p	0,29	0,63	0,33	**0,04**[¶]	0,56	0,35	**0,04**[¶]	**0,002**[¶]
Modèle 4	n	253	253	114					
	β ajusté	0,03	0,01	0,10					
	(IC 95%)	(-0,02;0,08)	(-0,04;0,06)	(-0,13;0,33)					
	Valeur de p	0,30	0,63	0,43					
Modele 5	n	233	233	172	**172**	233	233	**230**	**230**
	β ajusté	0,03	0,008	0,11	**0,23**	0,04	0,02	**-0,23**	**-0,56**
	(IC 95%)	(-0,03;0,10)	(-0,05;0,07)	(-0,14;0,36)	**(-0,002;0,46)**	(-0,08;0,16)	(-0,03;0,07)	**(-0,43;-0,03)**	**(-0,83;-0,29)**
	Valeur de p	0,34	0,79	0,39	**0,054**[¶]	0,53	0,34	**0,03**[¶]	**0,001**[¶]

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). La concentration du 8-iso exhalé a été log-transformée. Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et habitudes tabagiques ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 5 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

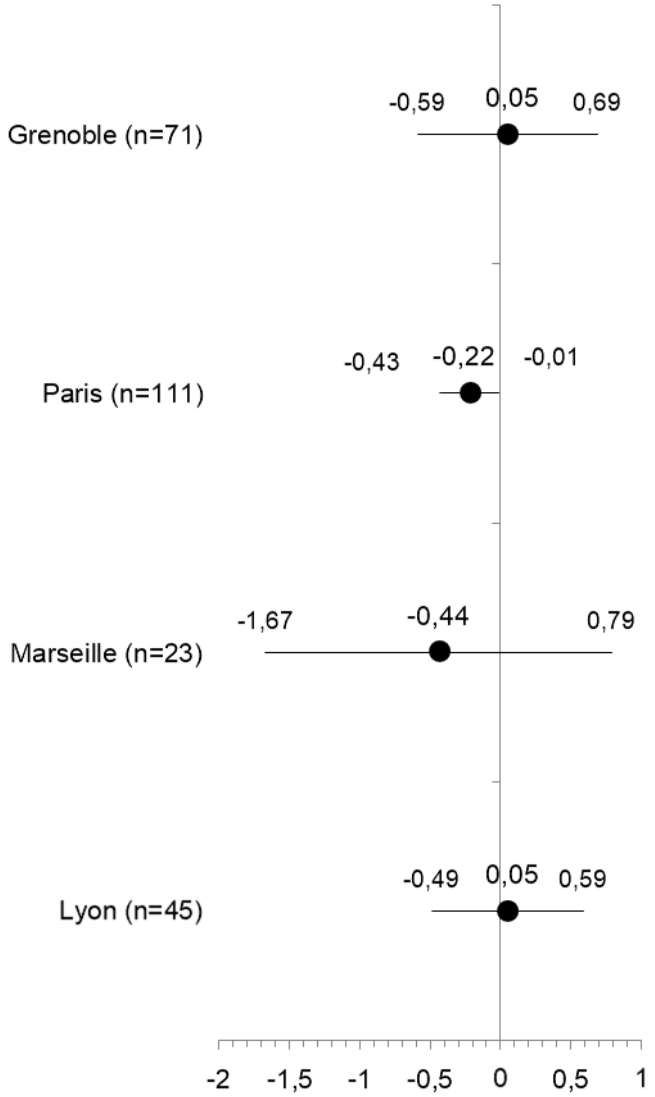


Figure 20. Associations entre l'O_3 et la concentration du 8-iso exhalé parmi les participants non asthmatiques, selon la ville.

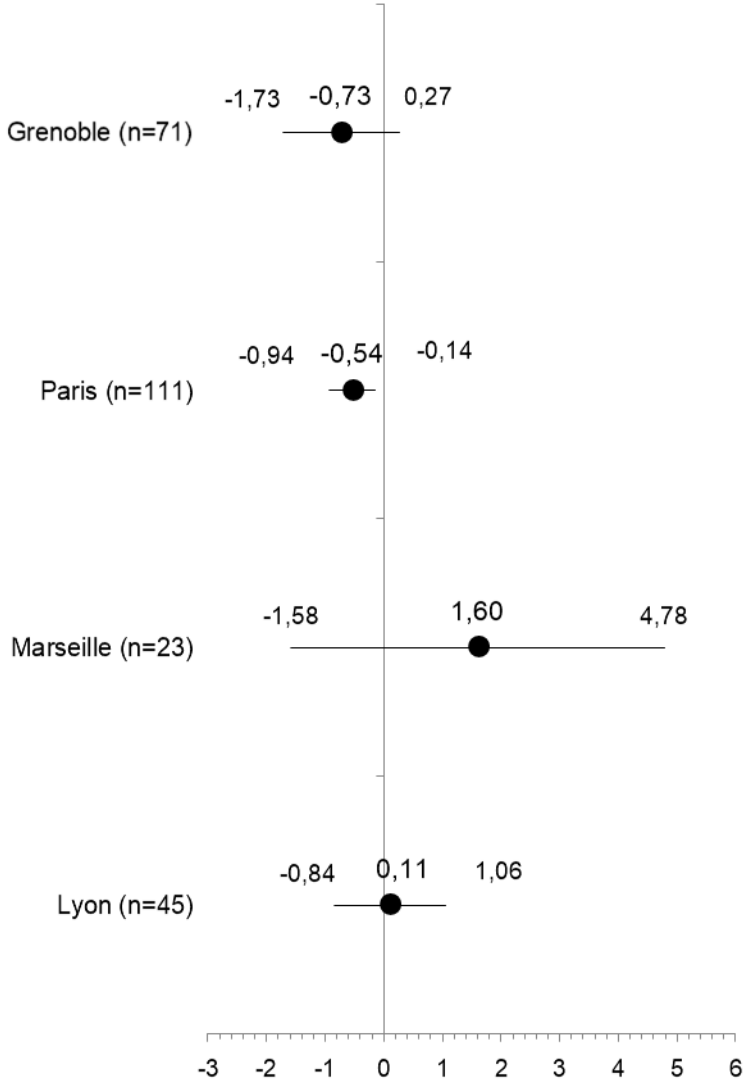


Figure 21. Associations entre l'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration du 8-iso exhalé parmi les participants non asthmatiques, selon la ville.

Des modèles bi-polluants, ajustés sur le niveau des $PM_{2.5}$ et sur le niveau d'O_3 ou d'$O_{3\text{-estival}}$, ont montré que la concentration du 8-iso exhalé n'était plus associée significativement aux niveaux d'O_3 et de $PM_{2.5}$ tandis qu'elle restait toujours associée négativement et significativement au niveau d'$O_{3\text{-estival}}$ (Tableau 17).

Tableau 17. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé dans des modèles bi-polluants parmi les participants non asthmatiques.

	$PM_{2.5}$	**O_3**
n	182	182
β ajusté (IC95%)	0,16 (-0,07;0,39)	-0,14 (-0,32;0,09)
Valeur de P	0,21	0,25
	$PM_{2.5}$	**$O_{3\text{-estival}}$**
n	182	**182**
β ajusté (IC95%)	0,11 (-0,11;0,33)	**-0,59 (-0,71;-0,47)**
Valeur de P	0,33	**<0,0001**[#]

Modèles de régression linéaire avec des effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville. La concentration du 8-iso exhalé a été log-transformée. Les résultats sont présentés pour une augmentation des niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ de 10 µg/m^3 et du niveau des $PM_{2.5}$ de 5 µg/m^3. Modèles ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique et utilisation de produits de nettoyage. [#]Résultats significatifs à 5%.

Des modèles bi-polluants, ajustés sur le niveau du NO_2 et sur le niveau d'O_3 ou d'$O_{3\text{-estival}}$, ont montré que la concentration du 8-iso exhalé restait toujours associée négativement et significativement aux niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ (Tableau 18).

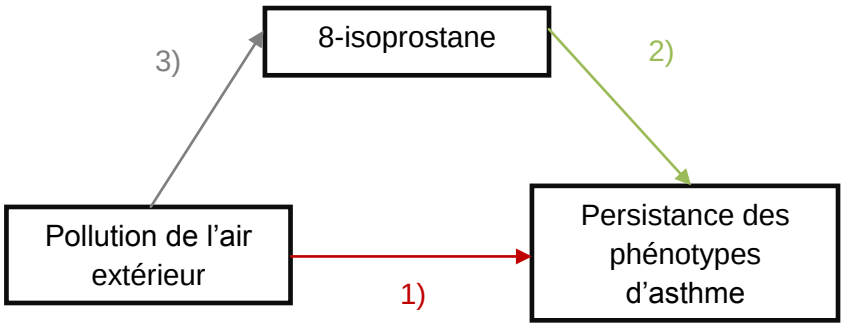
Tableau 18. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé dans des modèles bi-polluants parmi les participants non asthmatiques.

	NO_2	O_3
n	250	**250**
β ajusté (IC 95%)	-0,02 (-0,09;0,05)	**-0,24 (-0,48;-0,003)**
Valeur de P	0,60	**0,05**[#]
	NO_2	$O_{3\text{-estival}}$
n	250	**250**
β ajusté (IC 95%)	-0,03 (-0,09;0,03)	**-0,57 (-0,86;-0,28)**
Valeur de P	0,44	**0,003**[#]

Modèles de régression linéaire avec des effets aléatoires sur la dépendance familiale et la ville. La concentration du 8-iso exhalé a été log-transformée. Les résultats sont présentés pour une augmentation des niveaux de NO_2, d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ de 10 µg/m^3. Modèles ajustés sur : âge, sexe, statut tabagique et utilisation de produits de nettoyage. [#]Résultats significatifs à 5%.

Dans un second temps les associations ont été étudiées chez les participants avec un asthme actuel et aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé n'a été observée (Annexe 21).

V. Etude des associations dans le cadre du second objectif



V.1. Pollution de l'air extérieur et persistance des phénotypes d'asthme

Une association significative a été trouvée entre l'exposition à l'O_3 et la persistance de l'asthme actif à EGEA3 (ORa ($IC_{95\%}$)= 6,37 (1,48;27,4), Annexe 23). Aucune association significative entre la pollution de l'air extérieur et les autres phénotypes d'asthme n'a été trouvée (Annexes 22 et 24). Après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle, l'association entre l'exposition à l'O_3 et la persistance de l'asthme actif était toujours significative (ORa ($IC_{95\%}$)= 7,21 (1,50;34,6), Annexe 23).

V.2. Concentration du 8-isoprostane exhalé et persistance des phénotypes d'asthme

Aucune association significative n'a été trouvée entre la concentration des 8-iso exhalé et la persistance de l'asthme actuel, de l'asthme actif et d'un score de symptômes de l'asthme ≥ 2 (Annexe 25).

Dans cette dernière partie, je résume tout d'abord les principaux résultats issus des deux objectifs. Je discute ensuite ces résultats en regard de la littérature, et présente les forces et les faiblesses de ces travaux ainsi que mes perspectives.

- **Premier objectif**

Le premier objectif visait à étudier dans un cadre transversal les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, la concentration du 8-iso exhalé et les différents phénotypes d'asthme.

Les résultats montraient que l'intensité du trafic routier augmentait significativement le risque d'asthme actuel (Figure 22). Le niveau d'O_3 était associé positivement et significativement à l'asthme actuel, à l'asthme actif, au mauvais contrôle de l'asthme et aux crises d'asthme (Figure 22). La concentration du 8-iso exhalé augmentait significativement le risque d'asthme actuel. Parmi les participants non asthmatiques, la concentration du 8-iso exhalé augmentait significativement avec le niveau des $PM_{2.5}$ et diminuait significativement avec les niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$.

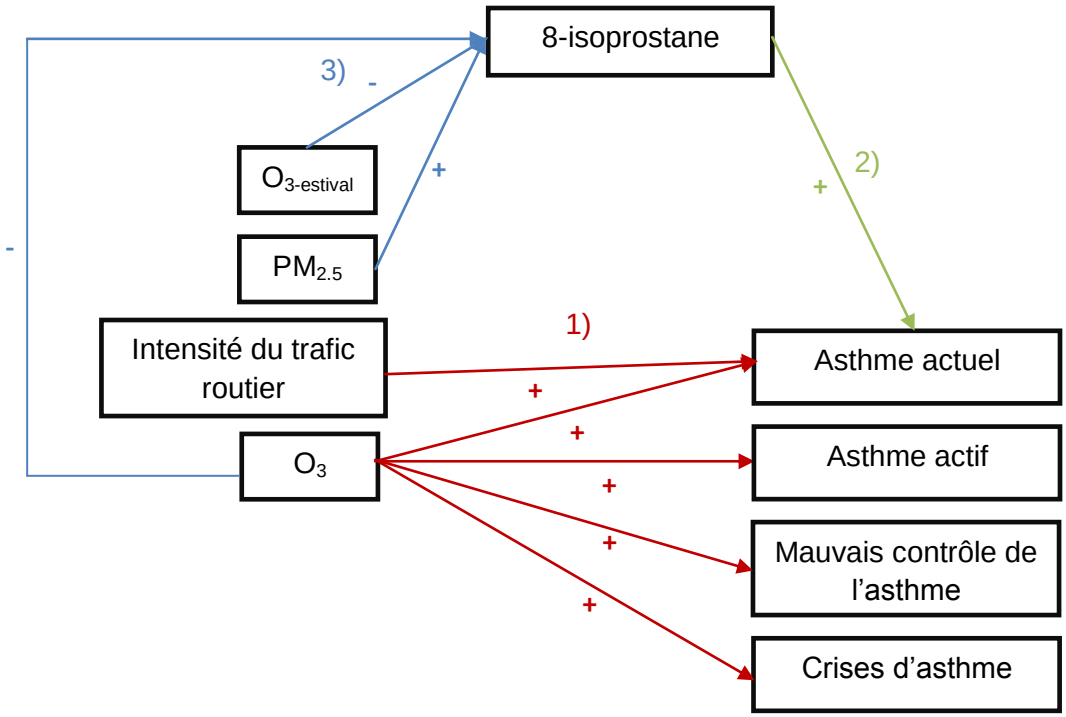


Figure 22. Résumé des principaux résultats du premier objectif.

Dans notre étude et de manière inattendue, les participants avec un dosage en 8-iso <LD avaient significativement un asthme moins bien contrôlé et déclaraient plus de crises d'asthme que ceux avec un dosage en 8-iso ≥LD. Les participants avec un dosage en 8-iso <LD rapportaient également avoir consommé un peu plus de CSI et de corticoïdes oraux et avaient un asthme plus sévère, mais les différences n'étaient pas significatives. Or dans la littérature, l'utilisation des corticoïdes a été trouvée associée négativement à la concentration du 8-iso [74]. Les résultats observés peuvent en partie s'expliquer par le fait que les participants qui avaient un asthme sévère et donc un asthme plus difficilement contrôlable, déclaraient plus de crises, utilisaient plus de corticoïdes et avaient un niveau de 8-iso exhalé plus bas et davantage sous la LD. Cependant, des analyses longitudinales sont nécessaires pour vérifier ces hypothèses.

Cette étude a montré que l'augmentation de l'intensité du trafic routier augmentait significativement le risque d'asthme actuel. Ces résultats sont concordants avec ceux de Bowatte *et al*. 2016, montrant que l'exposition au trafic routier mesurée par des modèles LUR à l'adresse résidentielle des participants et exprimée comme *« vivre à moins de 200 mètres de la route »,* était associée positivement à l'asthme actuel chez 1367 adultes [91]. Mes travaux ont également montré qu'une augmentation du niveau d'O_3 était associée positivement à l'asthme actuel, à l'asthme actif, au mauvais contrôle de l'asthme et aux crises d'asthme. Ces résultats sont cohérents car la déclaration des crises d'asthme fait partie des définitions de l'asthme actuel et de l'asthme actif. Auparavant chez les adultes de l'étude EGEA, une exposition à long-terme à l'O_3, estimé par IFEN, a été trouvée associée à la sévérité de l'asthme [62] et à un mauvais contrôle de l'asthme [63]. Une étude menée en Californie a rapporté qu'une exposition à long-terme à l'O_3 était associée au développement de l'asthme chez les hommes [92]. Récemment, une vaste cohorte a montré que des adultes asthmatiques exposés à court-terme à l'O_3 avaient un risque plus élevé de développer un syndrome de chevauchement BPCO-asthme [93]. De façon intéressante, des associations entre l'O_3 et divers phénotypes d'asthme ont été étudiées tels que l'incidence de l'asthme qui reflète l'initiation de la maladie, ou la sévérité et le contrôle de l'asthme qui sont liés aux manifestations de la maladie. L'asthme reflète à la fois l'asthme vie et l'asthme actuel, et les participants avec un asthme vie n'ont pas nécessairement un asthme actuel. Dans l'étude EGEA, le phénotype « asthme actuel » a été défini par la déclaration de symptômes respiratoires ou de crise d'asthme ou par l'utilisation de médicaments inhalés ou

oraux pour des problèmes respiratoires au cours des 12 derniers mois. Pour étudier les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, les marqueurs biologiques et l'asthme, le phénotype « asthme actuel » était plus pertinent que le phénotype asthme vie car il reflète l'activité récente de la maladie (Figure 23).

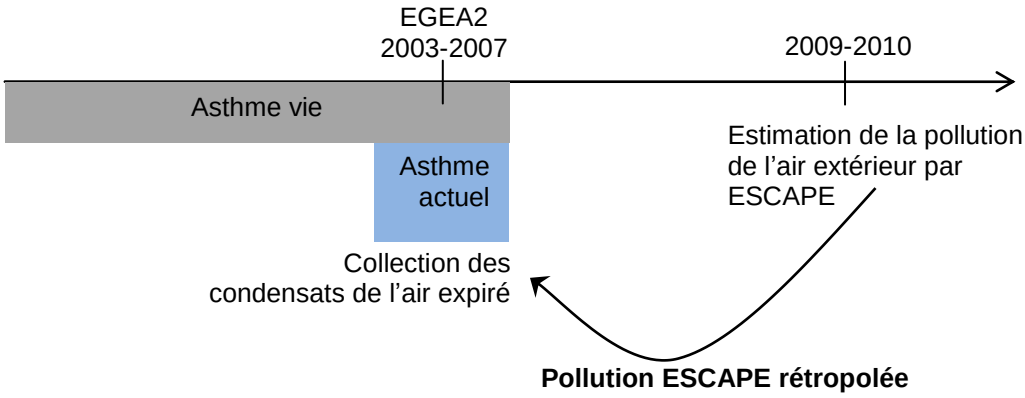


Figure 23. Justification du choix du phénotype « asthme actuel ».

Pour la première fois, ce travail a rapporté une association positive et significative entre la concentration du 8-iso exhalé et l'asthme actuel après ajustement sur l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques et l'indice de masse corporelle. Aucune autre caractéristique de l'asthme ne semble expliquer cette association car aucune association significative entre la concentration du 8-iso exhalé et la durée de l'asthme, l'âge de début de l'asthme, la fonction ventilatoire ou la sensibilisation allergique n'a été trouvée. A la différence des études menées précédemment, aucune association significative entre la concentration du 8-iso et la sévérité de l'asthme n'a été trouvée [82]. Pour la première fois, j'ai trouvé que la concentration du 8-iso exhalé augmentait significativement avec le niveau des $PM_{2.5}$ chez les adultes non asthmatiques. Malheureusement, les données de $PM_{2.5}$ rétropolées n'étaient pas disponibles dans notre étude. En France, le niveau des $PM_{2.5}$ a globalement diminué entre 2002 et 2012 [94], et l'association entre l'exposition aux $PM_{2.5}$ et la concentration de 8-iso exhalé pourrait donc être sous-estimée. À ce jour, la littérature est plus abondante sur les expositions à court-terme à la pollution de l'air extérieur, et sur le 8-iso dosé dans d'autres compartiments biologiques tels que le plasma et les urines. En effet, l'exposition à court-terme aux $PM_{2.5}$ a été trouvée positivement associée à la concentration du 8-iso exhalé chez les adolescents [95], et à la concentration du 8-iso dosé dans les urines chez les adultes [96].

D'autre part, j'ai aussi trouvé des associations négatives entre les niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration du 8-iso exhalé. Ces résultats inattendus n'étaient pas consistants avec ceux d'une précédente étude montrant que l'exposition à l'O_3, estimée à l'adresse résidentielle, était associée à une augmentation de la concentration plasmatique du 8-iso chez 120 étudiants en bonne santé, non-fumeurs et âgés de 18 à 22 ans en Californie [97]. Les dosages du 8-iso dans un autre fluide biologique et la résolution spatiale moins précise que dans notre étude, pourraient peut-être expliquer en partie les différences avec nos résultats. J'ai réalisé des analyses par ville et des méta-analyses afin de mieux comprendre ces associations négatives. Ces analyses ont montré que Paris pondérait fortement les associations négatives entre les expositions d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration de 8-iso exhalé. Dans la littérature, une étude a également rapporté une association négative entre l'exposition à court-terme à l'O_3 et la concentration du 8-iso exhalé chez les adolescents de New York [98]. Une autre explication est que l'O_3 est un polluant secondaire produit principalement par des réactions chimiques complexes à partir du NO_2. Dans notre étude, les niveaux d'O_3 et de NO_2 étaient fortement et négativement corrélés, et l'exposition au NO_2 était positivement associée à la concentration du 8-iso exhalé. Une hypothèse est que l'association positive entre l'exposition au NO_2 et la concentration du 8-iso exhalé explique en partie les associations négatives observées pour l'O_3 et l'$O_{3\text{-estival}}$. Globalement, les effets spécifiques des polluants sont difficiles à dissocier même dans les modèles bi-polluants étant donné les fortes corrélations des polluants. D'autre part, il est intéressant de noter que les participants de Paris présentaient des caractéristiques particulières, une concentration en 8-iso exhalé sept fois plus élevée, des niveaux plus élevés de trafic routier, de NO_2 et de PM, et des niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ plus faibles que dans les autres villes, suggérant que les parisiens pouvaient avoir des caractéristiques particulières qui pourraient expliquer en partie les associations négatives entre l'ozone et la concentration du 8-iso exhalé.

D'autre part dans l'étude EGEA, le niveau d'O_3 estimé par IFEN a été trouvé associé négativement aux nitrites/nitrates (NO_2^-/NO_3^-), également mesurés dans le condensat de l'air expiré parmi 949 adultes [99]. Les nitrites et les nitrates sont des marqueurs biologiques liés au stress nitrosant. Or, la littérature décrit des régulations réciproques entre les voies du stress nitrosant et du stress oxydant [100]. Ceci suggère que les mécanismes biologiques sous-jacents et leurs régulations sont

encore à étayer pour mieux comprendre les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme.

- **Second objectif**

En résumé, une augmentation du niveau d'O_3 augmentait significativement la persistance de l'asthme actif (Figure 24).

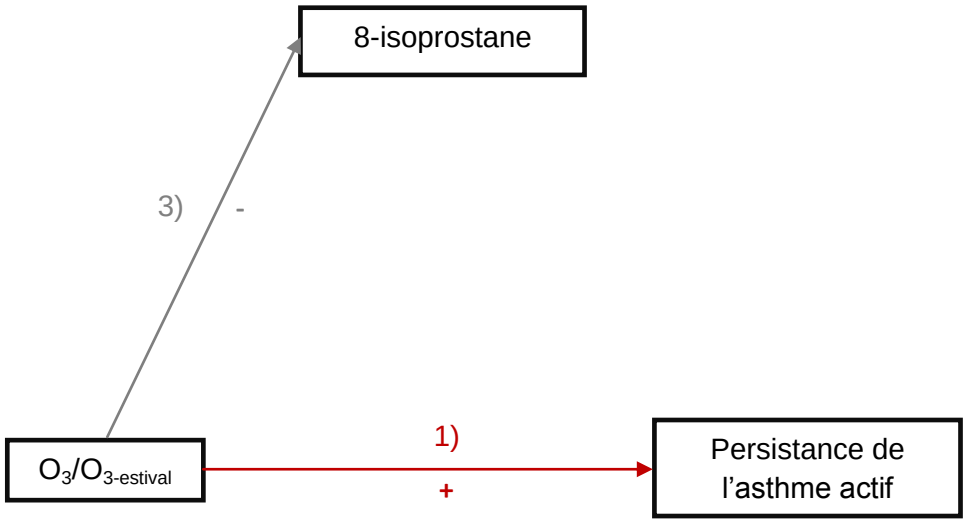


Figure 24. Résumé des principaux résultats du second objectif.

Pour la première fois, ce travail a montré qu'une augmentation du niveau d'O_3 était associée positivement et significativement à la persistance de l'asthme actif. A ce jour, quelques études ont étudié les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'incidence de l'asthme [60, 92, 101 et 102] mais à ma connaissance, une seule étude longitudinale s'est intéressée aux effets de la pollution de l'air extérieur sur la persistance de l'asthme [103]. Cette étude a montré que l'exposition au trafic routier mesurée par des modèles LUR à l'adresse résidentielle des participants et exprimée comme « vivre à moins de 200 mètres de la route », augmentait significativement la persistance de l'asthme [103]. La persistance de l'asthme a été définie comme notre phénotype « persistance de l'asthme actif » par une crise d'asthme ou la prise d'un médicament contre l'asthme au cours des 12 derniers mois mais aux deux suivis de l'étude, soit sur une période de plus de 8 ans. Pour la première fois, ce travail s'intéressait également aux associations entre la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme mais aucune association significative n'a été trouvée.

L'approche longitudinale du second objectif devait permettre d'étudier le rôle causal du 8-iso dans l'association entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et l'asthme en comparaison des analyses transversales conduites dans le premier objectif. Cependant, un manque de puissance statistique du aux faibles effectifs n'a pas permis de répondre complétement à la question. D'autres études longitudinales avec des échantillons plus importants sont donc nécessaires pour compléter ce travail. De plus, les résultats obtenus et notamment le fait que la concentration en 8-iso exhalé et l'O_3 n'étaient pas associés au même phénotype d'asthme n'ont pas permis d'envisager une analyse de médiation.

- **Forces et faiblesses**

Aucune étude épidémiologique n'avait étudié chez les adultes les associations entre la pollution de l'air extérieur et les phénotypes d'asthme en intégrant la concentration du 8-iso exhalé. Dans l'étude EGEA, les condensats de l'air expiré ont été recueillis chez plus de 1000 participants adultes, et le dosage du 8-iso exhalé a été effectué chez un grand nombre d'entre eux. Le recueil du condensat de l'air expiré est réalisé par une méthode non invasive à la différence des crachats et du lavage broncho alvéolaire, et c'est donc un fluide d'intérêt dans les études épidémiologiques conduites sur de larges échantillons de participants. Ce fluide présente également un réel potentiel pour étudier des mécanismes biologiques en épidémiologie respiratoire, et a été discuté dans un article de la revue Courrier international en 2016 « Soufflez, je vous dirai de quoi vous souffrez » [104]. Bien que la méthode par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) soit très sensible et plus spécifique pour mesurer les isoprostanes dans le condensat de l'air expiré, la méthode immuno-enzymatique a été préférée car cette technique est plus abordable. En effet, la méthode par CG-SM nécessite un équipement coûteux, et l'étape de purification (méthode d'extraction en phase solide) nécessaire à la préparation des échantillons est laborieuse et non adaptée pour analyser un nombre important d'échantillons comme dans notre étude. De plus, la méthode immuno-enzymatique est largement décrite dans la littérature [97, 105] ce qui permet de comparer mes résultats avec d'autres études. Afin de ne pas exclure les participants avec une concentration en 8-iso <LD, j'ai recherché la meilleure méthode pour les prendre en compte dans les analyses, car ces données sont informatives. L'imputation simple n'a pas été retenue car une seule valeur aurait été attribuée à 177 dosages. L'imputation multiple attribue des valeurs à partir des données existantes donc à partir des participants ayant des dosages en 8-iso ≥LD. Il n'aurait

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

Le biais de classement sur le phénotype « asthme vie » a été fortement limité dans l'étude EGEA car les participants asthmatiques ont été recrutés dans des services de pneumologie ou d'allergologie, et le diagnostic suivait une procédure minutieuse à partir de questionnaires standardisés et validés. Le phénotype « asthme actuel » était défini par la déclaration dans les 12 derniers mois d'une crise d'asthme ou de symptômes respiratoires ou d'un traitement à visée respiratoire. Le biais de classement sur ce phénotype était également peu probable car en général les patients se souviennent s'ils ont fait ou non une crise d'asthme dans les derniers mois. Dans la littérature, il est rapporté que l'asthme est plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Dans notre étude, le pourcentage de participants asthmatiques était plus élevé chez les hommes. Cette observation est liée à la conception de l'étude EGEA. En effet à EGEA1 (1991-1995), des enfants asthmatiques (n=213) et des adultes asthmatiques (n=135) ont été recrutés [106] et parmi les enfants asthmatiques, 68,9% étaient des garçons [107]. Nos analyses ont été menées parmi les participants d'EGEA2 (2003-2007) où tous les enfants sont devenus adultes, ce qui explique qu'il y avait plus d'hommes que de femmes asthmatiques.

A ce jour, le projet européen ESCAPE a étudié de nombreuses et diverses associations entre la pollution de l'air extérieur et la santé. Cependant, une récente revue de la littérature émet plusieurs critiques sur ce projet notamment sur la non prise en compte de certaines variables de confusion telles que l'exposition à la pollution de l'air intérieur, les critères socioéconomiques ou encore l'exposition à la pollution des participants avant l'inclusion dans l'étude [108]. J'ai utilisé des modèles ajustés sur la catégorie socioprofessionnelle et sur l'utilisation des produits de nettoyage qui était le meilleur indicateur d'exposition à la pollution de l'air intérieur dans EGEA. Pour prendre en compte les expositions des participants avant l'inclusion, un ajustement sur le niveau d'éducation aurait été intéressant car il représente davantage les expositions à la pollution durant l'enfance jusqu'à la période jeune adulte, tandis que la catégorie socioprofessionnelle correspond

davantage aux expositions à la pollution pendant la période adulte. Mais un ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation n'était pas possible car cette variable était fortement corrélée à la variable catégorie socioprofessionnelle (P<0,01). Cette revue suggère également d'augmenter la période de suivi des études et d'augmenter la taille des échantillons afin d'améliorer la puissance statistique [108]. Dans notre étude, les effectifs étaient non négligeables mais parfois trop faibles pour obtenir une puissance statistique suffisante, et les analyses menées dans le second objectif ont permis d'augmenter la période de suivi des participants. Le projet ESCAPE a élaboré des modèles LUR pour mieux prédire les variations spatiales des niveaux de polluants liés au trafic tels que les NOx, le NO_2 et les $PM_{2.5}$ [87,109]. L'estimation de la pollution par ESCAPE est plus précise car la résolution spatiale est de l'ordre de 50 mètres contre 4 kilomètres pour IFEN. Le projet ESCAPE était donc plus adapté pour estimer l'exposition aux marqueurs du trafic routier ayant une importante hétérogénéité spatiale. Tandis que l'institut IFEN était plus adapté pour estimer les niveaux d'O_3 et d'$O_{3\text{-estival}}$ qui ont une homogénéité spatiale sur de longues distances [99].

La principale faiblesse du premier objectif était que l'estimation de la pollution de l'air extérieur par ESCAPE a eu lieu entre 2009 et 2010 alors que l'étude EGEA2 s'est déroulée entre 2003 et 2007. Pour obtenir une meilleure temporalité, les estimations de la pollution de l'air extérieur rétropolées ont été utilisées. Ces estimations ont été rétropolées à l'adresse résidentielle des participants à EGEA2, et les résultats étaient similaires. Ceci était attendu car les estimations rétropolées et non rétropolées étaient fortement et significativement corrélées dans cette étude comme Beelen *et al*. l'ont précédemment rapporté dans le projet ESCAPE [110]. Auparavant, une étude menée dans le cadre du projet ESCAPE a également montré que les associations entre les estimations du NO_2 rétropolées et l'incidence de l'asthme étaient similaires à celles obtenues avec des estimations du NO_2 non rétropolées [60]. Puisque l'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur, des analyses de sensibilité en excluant les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ont donc été menées et les conclusions sont restées similaires. Cependant, un biais de classification non différentiel sur la pollution de l'air extérieur a pu se produire car les déplacements des participants n'étaient pas disponibles dans nos analyses, mais dans ce cas, cela aurait biaisé les associations vers zéro. L'estimation de la pollution par IFEN étant plus large, devait tout de même mieux représenter l'exposition quotidienne des participants à l'O_3 et l'$O_{3\text{-estival}}$, au moins pour ceux travaillant proche de leur lieu de

vie. Actuellement afin de prendre en compte les déplacements des participants, des capteurs portables connectés se développent pour mesurer et refléter les expositions d'un individu dans l'ensemble des lieux qu'il parcoure chaque jour. Ils se nomment « traceurs de l'environnement » et leurs mesures peuvent être complétées par celles des stations fixes [111].

L'étude EGEA est une étude cas-témoins et familiale. Les participants de la même famille partagent un terrain génétique, des facteurs socio-économiques et un style de vie qui peuvent être associés à l'exposition à la pollution de l'air extérieur ou au risque d'asthme. Des modèles multiniveaux prenant en compte la dépendance familiale par des effets aléatoires ont donc été employés. L'effet de la ville sur les niveaux de pollution a également était considéré par des effets aléatoires dans des modèles multiniveaux et à travers des méta-analyses.

Les résultats obtenus dans ce travail sont cohérents avec la plausibilité biologique, selon laquelle l'inflammation et le stress oxydant seraient des mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur peut affecter la santé respiratoire dont l'asthme [54, 112]. L'O_3 est connu comme étant un polluant avec un fort potentiel oxydant. Lorsque la réponse antioxydante des cellules épithéliales aériennes n'est plus suffisante, les deux électrons de l'O_3 peuvent oxyder les acides gras polyinsaturés tels que l'acide arachidonique [65]. Cette peroxydation lipidique provoque la production d'ERO, déséquilibre l'homéostasie redox et favorise ainsi le stress oxydant. L'association trouvée entre les $PM_{2.5}$ et la concentration des 8-iso est cohérente avec la plausibilité toxicologique par laquelle, le faible diamètre des $PM_{2.5}$ favorise une pénétration plus profonde dans l'arbre respiratoire. Plus le diamètre des particules est petit, plus la surface est grande et plus les particules sont chargées en molécules organiques, favorisant leur réactivité et leur dangerosité [65]. Les particules polluantes peuvent provoquer un stress oxydant important accompagné d'une inflammation chronique liée à leur accumulation et à leur persistance [65]. De façon intéressante, une étude a montré que des particules issues des moteurs diesel mesurées dans les poumons de rats avaient une teneur en oxygène plus élevée après une exposition à l'O_3 [113]. Cette modification de la composition chimique des particules par l'O_3 induisait une inflammation pulmonaire et des lésions cellulaires. Le niveau d'ozonisation des particules polluantes semble donc intéressant à considérer pour étudier les effets des particules sur la santé. Une hypothèse pour expliquer d'une part l'association négative entre l'exposition à l'O_3 et l'$O_{3\text{-estival}}$ avec la

concentration en 8-iso exhalé et d'autre part l'association positive entre l'exposition aux $PM_{2.5}$ et la concentration en 8-iso exhalé est que l'O_3 et les $PM_{2.5}$ sont des polluants qui interagissent ensemble [113]. Ainsi, dans les modèles bi-polluants, l'O_3 et les $PM_{2.5}$ n'étaient plus significativement associés à la concentration en 8-iso exhalé, mais l'association significative entre l'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration en 8-iso exhalé persistait. Les particules sont davantage formées en hiver tandis que l'ozone est principalement formé en été. Ces résultats pourraient en partie être expliqués par le fait que l'$O_{3\text{-estival}}$ a peu ou pas interagi avec les $PM_{2.5}$ à la différence de l'O_3.

La pollution de l'air extérieur est néanmoins un mélange complexe de gaz et de particules en suspension qui peuvent interagir entre eux, et les effets propres des polluants restent difficiles à dissocier. De même, les mécanismes biologiques sous-jacents qui peuvent expliquer les effets de la pollution de l'air extérieur sur la santé et leurs régulations sont très complexes, et il est donc nécessaire de mener des recherches complémentaires dans ce domaine.

- **Conclusion**

En conclusion, les résultats issus de mon travail apportent de nouvelles preuves du rôle potentiel du stress oxydant dans les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution de l'air extérieur et l'asthme chez les adultes. Ces résultats suggèrent également un rôle important de l'O_3 dans la persistance de l'asthme actif. D'autres études épidémiologiques longitudinales avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour compléter ces résultats.

Pour mieux comprendre les associations entre la pollution de l'air extérieur et l'asthme, il serait intéressant de construire des profils d'exposition à partir de l'ensemble des expositions aux facteurs environnementaux rencontrés tout au long de la vie ou exposome [114]. L'étude de la métabolomique pourrait également être pertinente pour définir des profils biologiques, en identifiant la composition en métabolites des fluides, des cellules et des tissus [115].

- **Perspectives**

Les perspectives de ces travaux de thèse sont d'étudier un autre marqueur biologique pertinent de dommages lié au stress oxydant : les produits d'oxydation fluorescents (POFs). Ce marqueur est dosé dans le plasma et reflète les dommages cumulatifs et globaux dus au stress oxydant [116]. Les POFs ont été décrits comme

des marqueurs prédictifs de maladies chroniques [117], et ont été trouvés associés à plusieurs caractéristiques de l'asthme à EGEA2 [118]. Cependant aucune étude n'a investigué les associations entre la pollution de l'air extérieur et le niveau des POFs. Ma première perspective est donc d'étudier les associations entre la pollution de l'air extérieur, le niveau des POFs et la persistance des phénotypes d'asthme chez les adultes de l'étude EGEA.

Un autre paramètre pulmonaire largement étudié en lien avec la pollution de l'air extérieur est la fonction ventilatoire. Ma deuxième perspective est donc d'étudier les associations entre la pollution de l'air extérieur - d'origine urbaine et industrielle - et la fonction ventilatoire chez les adultes de l'étude ELISABET. L'étude ELISABET a recruté des sujets âgés de 40 à 65 ans, et elle a été réalisée en population générale dans deux aires du nord de la France, une aire urbaine (Lille) et une aire urbano-industrielle (Dunkerque). Le niveau du dioxyde de soufre (SO_2) a été estimé et présente l'intérêt d'être un marqueur spécifique de l'exposition industrielle. Ainsi, les analyses menées dans l'étude ELISABET complèteront celles réalisées dans l'étude EGEA.

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014; 11:404–406.

2. European lung foundation and European respiratory society. La santé respiratoire en Europe. Faits et chiffres. Pour une meilleure compréhension des maladies pulmonaires et des soins respiratoires en Europe. http://fetedusouffle.com/wpcontent/uploads/2014/05/french_lung_health_in_europe_facts_and_figures.pdf [consulté le 12 Avril 2018].

3. GBD 2016. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1151–1210.

4. GBD 2016. Vos T, Abojabir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1211–59.

5. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Res. Pract. *Asthma Research and Practice*; 2017; 3:1.

6. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev. Mal. Respir*. 2010; 27:151–159.

7. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A et al. The Cost of Persistent Asthma in Europe: An International Population-Based Study in Adults. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2013; 160:93–101.

8. Respir.com. Documentation sur l'asthme. http://www.respir.com/doc/public/pathologie/asthme.asp [consulté le 12 Avril 2018].

9. Organisation Mondiale de la Santé. Asthme. Aide-mémoire ; N°307 Avril 2017. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/ [consulté le 14 Avril 2018].

10. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Les différents types d'asthme. http://www.chu-toulouse.fr/les-differents-types-d-asthme [consulté le 14 Avril 2018].

11. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G et al. After asthma : redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391:350-400.

12. Médecine Sorbonne Université. Pharmacologie bronchopulmonaire Médicaments de l'asthme Voie inhalée. http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/ [consulté le 14 Avril 2018].

13. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Antiasthmatiques : Les points essentiels. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmatiques-les-points-essentiels [consulté le 14 Avril 2018].

14. GINA 2018. Pocket guide for Asthma Management and Prevention. http://ginasthma.org/gina-reports/ [consulté le 14 Avril 2018].

15. Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ? *Rev. Mal. Respir*. 2016; 33:117–127.

16. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma : is prevention possible ? *Lancet* 2015; 386:1075–1085.

17. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort. *Thorax* 2012; 67:625–631.

18. Romieu I, Fabre A, Fournier A, Kauffmann F, Varraso R, Mesrine S et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2009; 65:292–297.

19. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffman F. Asthma Severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171:334–339.

20. Li Z, Rava M, Bédard A, Dumas O, Garcia-Aymerich J, Leynaert B et al. Cured meat intake is prospectively associated with worsening asthma symptoms in adults. *Thorax* 2016; 0:1–7.

21. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, Valdés M, Maria Antó J, Wright J. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur. Respir. J*. 2015; 46:364–374.

22. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15:470–477.

23. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, Dumas O, Nadif R, Pin I et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur. Respir. J*. 2012; 40:1381–1389.

24. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172:440–445.

25. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W, Barr RG et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet*. 2018; 50:42–53.

26. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier M-H, Boland A, Bousquet J et al. Effect of 17q21 Variants and Smoking Exposure in Early-Onset Asthma. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359:1985–1994.

27. Howard R, Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2015; 15:38.

28. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 38:310–317.

29. Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults a pooled analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188:550–560.

30. 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.* 2016; 48:1040–1051.

31. Charriot J, Vachier I, Halimi L, Gamez A-S, Boissin C, Salama M et al. Future treatment for asthma. *Eur. Respir. Rev*. 2016; 25:77–92.

32. Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2015; 45:396–407.

33. Siroux V, Kauffmann F, Pison C, Pin I. Caractère multidimensionnel de la sévérité de l'asthme dans l'enquête EGEA. *Rev. Mal. Resp*ir. 2004; 21:917–924.

34. Silkoff PE, Strambu I, Laviolette M, Singh D, FitzGerald JM, Lam S et al. Asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) study. *Respiratory Research* 2015; 16:142.

35. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, Ingrassia E, Nicolini G, Price D, Roche N, Soriano JB, Worth H. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respiratory Research* 2016; 17:51.

36. Kämpe M, Lisspers K, Ställberg B, Sundh J, Montgomery S, Janson C. Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish asthma population: cross-sectional observational study. *Eur. Clin. Respir. J*. 2014; 1:24109.

37. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. Institut de recherche et documentation en économie de la santé. Questions d'économie de la santé n°138 - Décembre 2008.

38. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 124:681-7.

39. Akiki Z, Rava M, Diaz Gil O, Pin I, le Moual N, Siroux V et al. Serum cytokine profiles as predictors of asthma control in adults from the EGEA study. *Respir. Med*. 2017; 125:57–64.

40. 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* 2014; 4:1–12.

41. Airparif. Les différents polluants et leur évolution. http://www.airparif.asso.fr/pollution/differents-polluants [consulté le 14 Avril 2018].

42. Szigeti T, Óvári M, Dunster C, Kelly FJ, Lucarelli F, Záray G. Changes in chemical composition and oxidative potential of urban $PM_{2.5}$ between 2010 and 2013 in Hungary. *Sci. Total Environ*. 2015; 518–519:534–544.

43. irCELine - Quelle est la composition chimique des particules? http://www.irceline.be/fr/documentation/faq/quelle-est-la-composition-chimique-des-particules [consulté le 14 Avril 2018].

44. CNESST. Notions de toxicologie. Comment peut-on être exposé à un toxique ? http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/toxicologie/notions-toxicologie/Pages/03-comment-expose-toxique.aspx [consulté le 14 Avril 2018].

45. Beck-speier I, Dayal N, Karg E, Maier KL, Schumann G, Schulz H et al. Oxidative stress and lipid mediators induced in alveolar macrophages by ultrafine particles. *Free Radic. Biol. Med*. 2005; 38:1080–1092.

46. CRCommunication. Dossier de presse. Climat et santé respiratoire : les pneumologues se mobilisent. 2015. http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/11/DP-COP21-pneumologues.pdf [consulté le 14 Avril 2018].

47. Charpin D, Pairon JC, Annesi-Maesano I, Caillaud D, de Blay F, Dixsaut G et al. La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire. Document d'experts du groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev. Mal. Respir*. 2016; 33:484–508.

48. Pascal M, De Crouy Chanel P, Wagner V, et al. The mortality impacts of fine particles in France. *Sci. Total Environ.* 2016; 571:416–425.

49. Declercq C, Pascal M, Chanel O, Corso M, Ung A, Pascal L et al. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans neuf villes françaises. Résultats du projet Aphekom. Institut de veille sanitaire 2012.

50. Santé publique France – Communiqué de Presse. Respecter les valeurs guides de l'OMS en matière de pollution atmosphérique réduirait le coût sociétal de 53 milliards d'euros. 11/12/2017. https://www.santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-les-communiques/Respecter-les-valeurs-guides-de-l-OMS-en-matiere-de-pollution-atmospherique-reduirait-le-cout-societal-de-53-milliards-d-euros [consulté le 14 Avril 2018].

51. Sénat. Commission d'enquête sur le coût économique et financier de la pollution de l'air. Pollution de l'air : le cout de l'inaction. Aïchi L, groupe Ecologiste. 15 Juillet 2015. Rapport n°610. https://www.senat.fr/fileadmin/Fichiers/Images/commission/enquete/pollution_air/Synthese_CE_Pollution_de_l_air.pdf [consulté le 14 Avril 2018].

52. Pascal M, De Crouy Chanel P, Corso M, Medina S, Wagner V et al. Rapport : Impacts de l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité en France continentale et analyse des gains en santé de plusieurs scénarios de réduction de la pollution atmosphérique. Santé Publique France. 2016.

53. Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ. Int*. 2013; 59:41–52.

54. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2015; 383:1581–1592.

55. Kar Kurt O, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary Health Effects of Air Pollution. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2016; 22:138–143.

56. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L et al. Respiratory Effects of Exposure to Diesel Traffic in Persons with Asthma. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357:2348–2358.

57. Balmes JR, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD, Chen H et al. Exposure to traffic: Lung function and health status in adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123:626–631.

58. Adam M, Schikowski T, Carsin AE, Cai Y, Jacquemin B, Sanchez M et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur. Respir. J*. 2015; 45:38–50.

59. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ. Int*. 2017; 100:1–31.

60. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin A, Schikowski T, Adam M et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ. Heal. Perspect*. 2015; 123:613–621.

61. Weinmayr G, Romeo E, de Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-Term effects of PM_{10} and NO_2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: A systematic review and Meta-Analysis. *Environ. Health Perspect*. 2010; 118:449–457.

62. Rage E, Siroux V, Künzli N, Pin I, Kauffmann F. Air pollution and asthma severity in adults. *Occup. Environ. Med*. 2009; 66:182–188.

63. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J. Epidemiol. Community Health*. 2012; 66:796–802.

64. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: Results from APHEA 2 project. Am. J. Respir. *Crit. Care Med. 2001*; 164:1860–1866.

65. Baeza A, Marano F. Pollution atmosphérique et maladies respiratoires Un rôle central pour le stress oxydant. *Medecine/Sciences*. 2007; 23:497–501.

66. Czerska M, Zieliński M, Gromadzińska J. Isoprostanes – a novel major group of oxidative stress markers. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2016; 29:179–190.

67. Cillard J, Cillard P. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *OCL*. 2006; 13:24–29.

68. Praticò D, Law son JA, Rokach J, Fitzgerald GA. The isoprostanes in biology and medicine. *TRENDS Endocrinol. Metab.* 2001; 12:243–247.

69. Williams KM, Franzi LM, Last JA. Cell-specific oxidative stress and cytotoxicity after wild fire coarse particulate matter instillation into mouse lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2013; 266:48–55.

70. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A series of prostaglandin F_2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990; 87:9383–9387.

71. Cracowski JL, Durand T, Bessard G. Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: Physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23:360–366.

72. Roberts LJ, Morrow JD. The generation and actions of isoprostanes. *Biochim. Biophys. Acta* 1997; 1345:121–135.

73. Klein T, Reutter F, Schweer H, Seyberth HW, Nüsing RM. Generation of the isoprostane 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$ in vitro and in vivo via the cyclooxygenases. *J. Pharmacol. Exp. Ther*.1997; 282:1658–1665.

74. Baraldi E, Carraro S, Alinovi R, Pesci A, Ghiro L, Bodini A et al. Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations. *Thorax* 2003; 58:505–509.

75. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F_2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28:505–513.

76. Praticò D, Barry OP, Lawson J a, Adiyaman M, Hwang SW, Khanapure SP et al. $IPF_{2\alpha}$-I: an index of lipid peroxidation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 1998; 95:3449–3454.

77. Konstantinidi EM, Lappas AS, Tzortzi AS, Behrakis PK. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *Sci. World* J. 2015; 2015:1–25.

78. Janicka M, Kot-wasik A, Kot J, Namieśnik J. Isoprostanes-Biomarkers of Lipid Peroxidation : Their Utility in Evaluating Oxidative Stress and Analysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2010; 11:4631–4659.

79. Nadif R, Rava M, Decoster B, Huyvaert H, Le Moual N, Bousquet J et al. Exhaled nitric oxide, nitrite/nitrate levels, allergy, rhinitis and asthma in the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44:351–360.

80. Wood L, Gibson PG, Garg ML. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur. Respir. J*. 2003; 21:177–1860.

81. Janssen LJ. The pulmonary biology of isoprostanes. *Chem. physocs Lipids* 2004; 128:101–116.

82. Aldakheel FM, Thomas PS, Bourke JE, et al. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. *Allergy* 2016; 71:741–757.

83. Balanzá SC, Aragonés AM, Mir JCC, Ramírez JB, Iváñez RN, Soriano AN et al. Leukotriene B_4 and 8-Isoprostane in Exhaled Breath Condensate of Children With Episodic and Persistent Asthma. J*. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2010; 20:237–243.

84. Kauffmann F, Dizier M-H, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F et al. Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environmentaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie (EGEA). Protocole et biais de sélection potentiels. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2001; 49:343–356.

85. Nadif R, Bouzigon E, Le Moual N, et al. EGEA Collection: a biobank devoted to asthma and asthma-related phenotypes. *Open J. Bioresources* 2017; 4:5.

86. Sunyer J, Pekkanen J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Künzli N, Janson C et al. Asthma score : predictive ability and risk factors. *Allergy* 2007; 62:142–148.

87. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X et al. Development of NO_2 and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe - The ESCAPE project. *Atmos. Environ*. 2013; 72:10–23.

88. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: An analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 2014; 383:785–795.

89. Elichegaray C, Bouallala S, Maitre A, Ba M. État et évolution de la pollution atmosphérique. *Rev. Mal. Respir.* 2009; 26:191–206.

90. Jeannée N, Mosqueron L, Nedellec V, Elichegaray C, Bouallala S, Desqueyroux H et al. Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique : méthodes existantes et application aux PM_{10} en France métropolitaine. *Pollut. Atmosphérique* 2006; 190:197–210.

91. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M et al. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 139:122-129.

92. McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: The Ahsmog study. *Environ. Res*. 1999; 80:110–121.

93. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease is air pollution a risk factor? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194:429–438.

94. Airparif. Évolution qualité de l'air à Paris entre 2002–2012. https://www.airparif.asso.fr/_pdf/publications/rapport-pdp-130703.pdf [consulté le 15 Avril 2018].

95. Hashemzadeh B, Idani E, Goudarzi G, et al. Effects of $PM_{2.5}$ and NO_2 on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* 2016; in press [https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.11.008].

96. Li W, Wilker EH, Dorans KS, et al. Short-term exposure to air pollution and biomarkers of oxidative stress: the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5:e002742.

97. Chen C, Arjomandi M, Balmes J, Tager I, Holland N. Effects of chronic and acute ozone exposure on lipid peroxidation and antioxidant capacity in healthy young adults. *Environ. Health Persp*ect. 2007; 115:1732–1737.

98. Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, Ross JM, Kinney PL. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents*. Environ. Res*. 2013; 121:71–78.

99. Rava M, Varraso R, Decoster B, Huyvaert H, Le Moual N, Jacquemin B et al. Plasma and exhaled breath condensate nitrite-nitrate level in relation to environmental exposures in adults in the EGEA study. *Nitric Oxide* 2012; 27:169–175.

100. Cuzzocrea S, Salvemini D. Molecular mechanisms involved in the reciprocal regulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase enzymes. *Kidney Int*. 2007; 71:290-297.

101. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient Air Pollution Exposure and Incident Adult Asthma in a Nationwide Cohort of U. S. Women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190:914–921.

102. Modig L, Torén K, Janson C, Jarvholm B, Forsberg B. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur. Respir. J*. 2009; 33:1261–1267.

103. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Erbas B, Perret JL, Jalaludin B et al. Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function. *Environ. Int*. 2018; 113:170–176.

104. Courrier International, N°1325, pp 36. « Soufflez, je vous dirai de quoi vous souffrez ». https://www.courrierinternational.com/article/sante-soufflez-je-vous-dirai-de-quoi-vous-souffrez [consulté le 17 Avril 2018].

105. Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160:216–220.

106. Kauffmann F, Dizier M-H, Pin I, Paty E, Gormand F, Vervloet D et al. Epidemiologic Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial

Hyperresponsiveness, and Atopy. Phenotype Issue. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156:S123–S129.

107. Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D, Pin I. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA study. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33:746–751.

108. Lipfert FW. A critical review of the ESCAPE project for estimating long-term health effects of air pollution. *Environ. Int*. 2016; 99:87–96.

109. Wang M, Beelen R, Bellander T, Birk M, Cesaroni G, Cirach M et al. Performance of multi-city land use regression models for nitrogen dioxide and fine particles. *Environ. Health Perspect*. 2014; 122:843–849.

110. Beelen R, Hoek G, Fischer P, Brandt PA van den, Brunekreef B. Estimated long-term outdoor air pollution concentrations in a cohort study. *Atmos. Environ.* 2007; 41:1343–1358.

111. Proxima Mobile. Capteurs et objets connectés pour mesurer la pollution de l'air. http://www.proximamobile.fr/article/capteurs-et-objets-connectes-pour-mesurer-la-pollution-de-l'air [consulté le 14 Avril 2018].

112. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. Clin. Exp. *Allergy* 2011; 41:1059–1071.

113. Madden MC, Richards JH, Dailey LA, Hatch GE, Ghio AJ, Pharmacol AJTA. Effect of Ozone on Diesel Exhaust Particle Toxicity in Rat Lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2000; 168:140–148.

114. Salle de presse INSERM. Journée mondiale de l'environnement. Juin 2015. https://presse.inserm.fr/journee-mondiale-de-lenvironnement/19469/ [consulté le 15 Avril 2018].

115. La Métabolomique : une approche sophistiquée globale du vivant. Lairon D. http://www.itab.asso.fr/downloads/colloque-peuv/3_lairon.pdf [consulté le 15 Avril 2018].

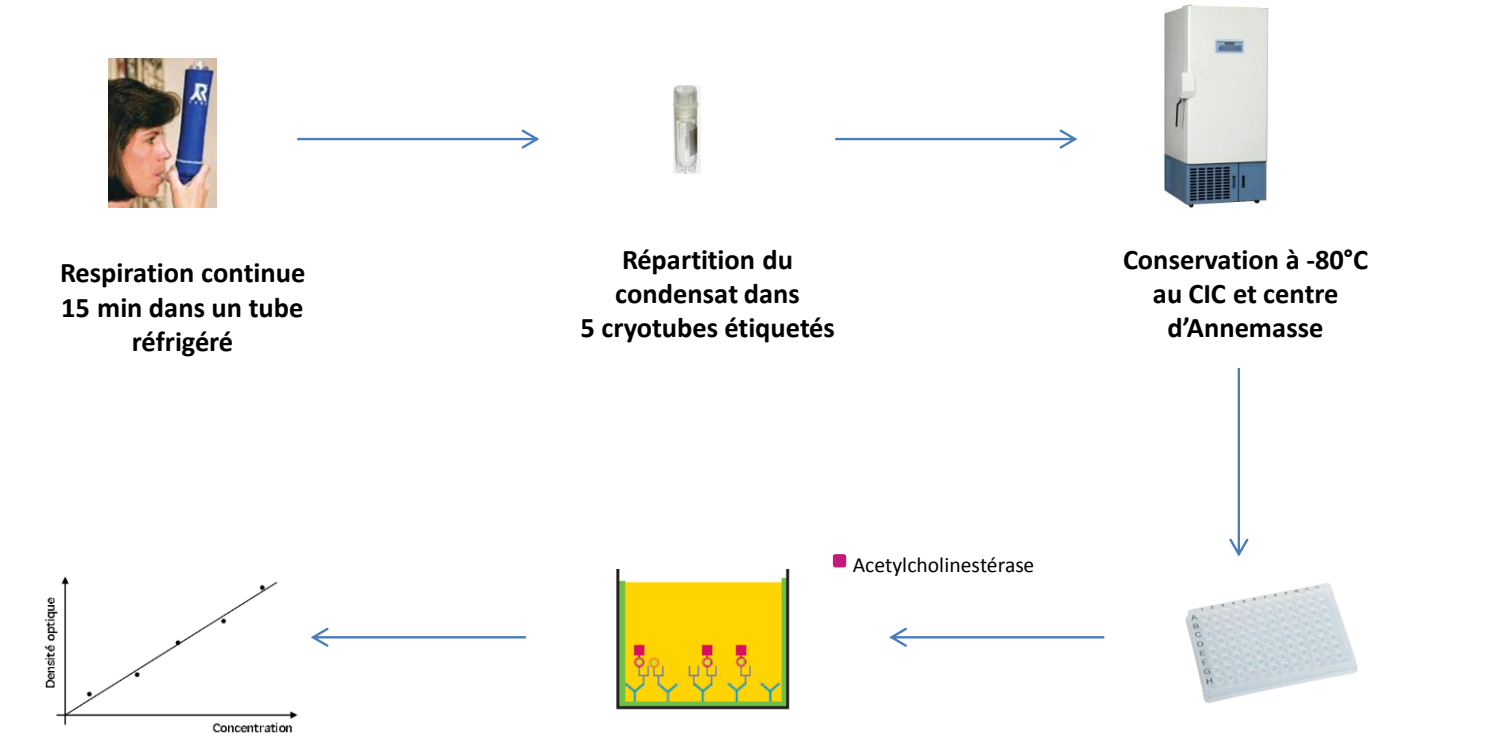
116. Wu T, Willett WC, Rifai N, Rimm EB. Plasma fluorescent oxidation products as potential markers of oxidative stress for epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol*. 2007; 166:552–560.

117. Wu T, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Plasma fluorescent oxidation products: Independent predictors of coronary heart disease in men. *Am. J. Epidemiol*. 2007; 166:544–551.

118. Andrianjafimasy M, Zerimech F, Akiki Z, Huyvaert H, Le Moual N, Siroux V et al. Oxidative stress biomarkers and asthma characteristics in adults of the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50:1701193.

Annexe 1. Schéma simplifié du prélèvement du condensat de l'air expiré et du dosage du 8-isoprostane exhalé..... 95
Annexe 2. Analyse de l'effet du temps de stockage sur la concentration du 8-isoprostane exhalé. 96
Annexe 3. Analyse d'une éventuelle variabilité inter-plaque lors du dosage du 8-isoprostane exhalé. 96
Annexe 4. Caractéristiques des participants inclus et des participants non inclus dans les analyses. 97
Annexe 5. Vérification de la normalité de la concentration du 8-isoprostane exhalé. 98
Annexe 6. Etude de la prise en compte des dosages en 8-isoprostane exhalé sous la limite de détection (<LD). 99
Annexe 7. Description des participants par ville. 100
Annexe 8. Moyennes géométriques (MG) et les 25^{e} et 75^{e} percentiles de la concentration du 8-isoprostane exhalé parmi les participants avec un asthme actuel et avec un dosage en 8-isoprostane ≥LD. 101
Annexe 9. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé et le tabagisme exprimé en statut tabagique, en quantité de tabac et en nombre de paquet-année parmi les participants avec un asthme actuel (N=178). 102
Annexe 10. Description des niveaux de pollution de l'air extérieur par ville. 103
Annexe 11. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur. 104
Annexe 12. Moyennes (±écarts-type) des niveaux de pollution de l'air extérieur selon la catégorie socioprofessionnelle..... 104
Annexe 13. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'activité de l'asthme. 105
Annexe 14. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le contrôle de l'asthme. 106
Annexe 15. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le score de symptômes de l'asthme. 107
Annexe 16. Associations entre la pollution de l'air extérieur et les crises d'asthme. 108
Annexe 17. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé et les phénotypes d'asthme parmi les participants avec un asthme actuel. 109
Annexe 18. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé avec l'âge de début d'asthme, la fonction ventilatoire et la sensibilisation allergique parmi les participants avec un asthme actuel..... 110
Annexe 19. Méta-analyse de l'association entre l'O_3 et la concentration du 8-iso exhalé, selon la ville. 111
Annexe 20. Méta-analyse de l'association entre l'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration du 8-iso exhalé, selon la ville. 112
Annexe 21. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé chez les participants avec un asthme actuel. 113
Annexe 22. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance de l'asthme actuel..... 114
Annexe 23. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance de l'asthme actif..... 115
Annexe 24. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance de l'asthme sévère. 116
Annexe 25. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme. 117

Annexe 1. Schéma simplifié du prélèvement du condensat de l'air expiré et du dosage du 8-isoprostane exhalé.



Limite de détection: 2.7 pg/mL
Limite de quantification 4.0 pg/mL

CIC: centre d'investigation clinique Lille

Figure 1. Procédure de prélèvement du condensat de l'air expiré et dosage immunoenzymatique du 8-isoprostane.

Annexe 2. Analyse de l'effet du temps de stockage sur la concentration du 8-isoprostane exhalé.

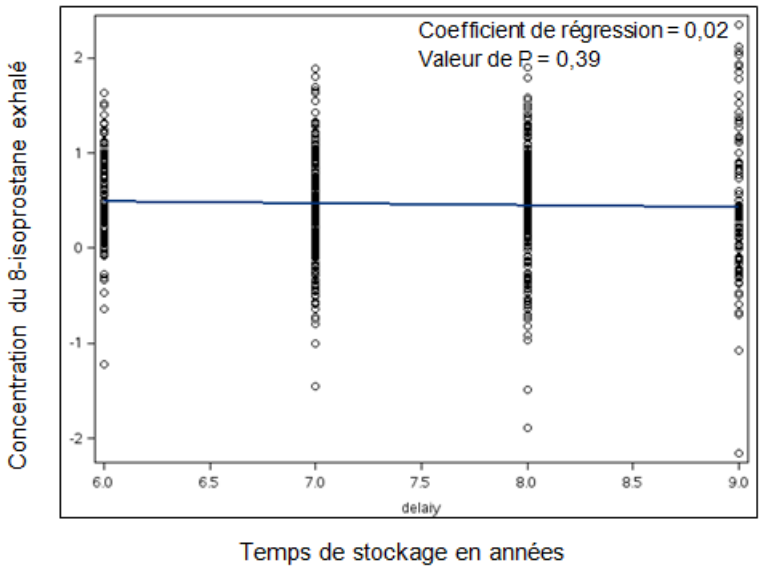


Figure 2. Association entre la concentration du 8-isoprostane exhalé et le temps de stockage en années.

Annexe 3. Analyse d'une éventuelle variabilité inter-plaque lors du dosage du 8-isoprostane exhalé.

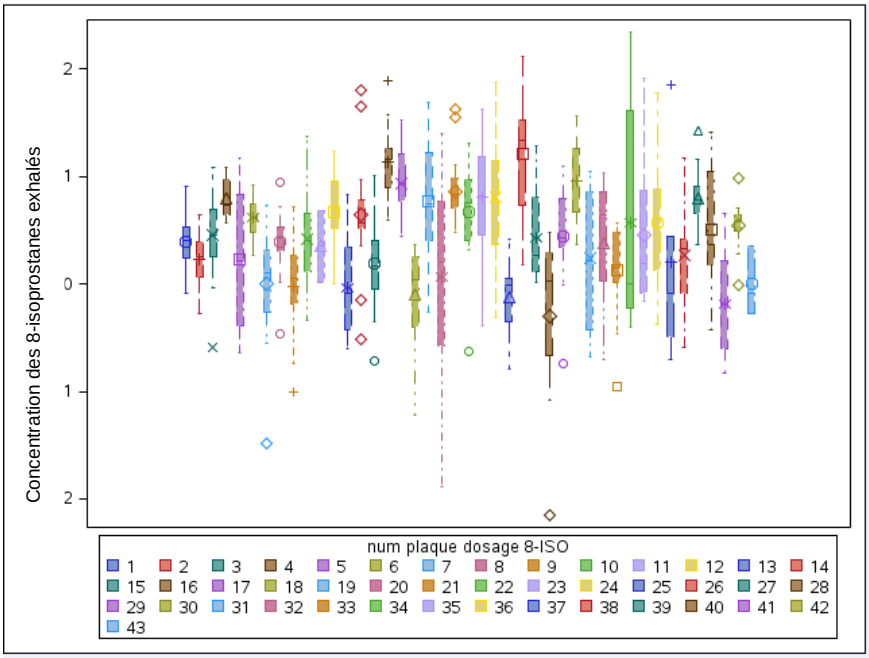


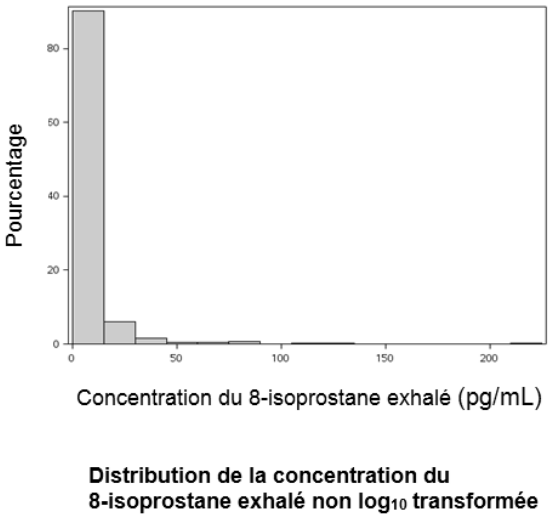
Figure 3. Boîtes à moustache représentant la concentration du 8-isoprostane exhalé en fonction des plaques de dosage.

Annexe 4. Caractéristiques des participants inclus et des participants non inclus dans les analyses.

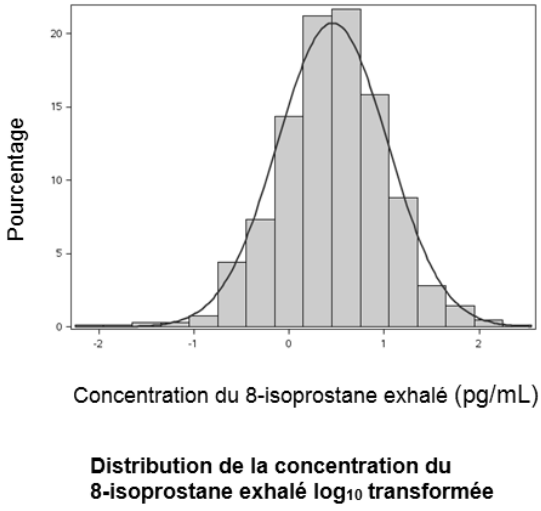
Caractéristiques	Participants inclus n=608	Participants non inclus n=963	Valeur de P
Age (années), moyenne ± écart-type	42,5 ± 17,2	43.0 ± 16.1	0,57
Sexe, Hommes, n (%)	288 (47,4)	488 (50,7)	0,20
Statut à l'inclusion, n (%)			
Cas	120 (19,8)	182 (18,9)	
Famille	313 (51,5)	539 (56,0)	0,22
Conjoint	36 (5,8)	60 (6,2)	
Témoin	139 (22,9)	182 (18,9)	
Statut tabagique, n (%)		n=955	
Non-fumeur	312 (51,3)	468 (49,0)	0,31
Ex-fumeur	168 (27,6)	254 (26,6)	
Fumeur actif	128 (21,1)	233 (24,4)	
IMC (kg/m²), n (%)		n=784	
<20	70 (11,5)	79 (10,1)	
[20-25[	316 (52,0)	401 (51,1)	0,66
[25-30[	165 (27,1)	218 (27,8)	
≥30	57 (9,4)	86 (11,0)	
Catégorie socioprofessionnelle,			
n (%)	n=605	n=955	
Sans emploi	72 (11,9)	86 (9,0)	
Cadre	212 (35,0)	324 (33,9)	0,13
Technicien	248 (41,0)	402 (42,1)	
Ouvrier/Agriculteur	73 (12,1)	143 (15,0)	
Asthme actuel, n (%)	240 (39,4)	n=838 318 (38,0)	0,56
Niveaux de pollution, moyenne ± écart-type			
NO_2	28,8 ± 12,1	(n=406) 28,9 ± 12,2	0,88
NOx	50,1 ± 27,2	(n=406) 50,4 ± 27,1	0,89
PM_{10}	(n=437) 25,2 ± 3,67	(n=268) 25,2 ± 3,59	0,81
$PM_{2.5}$	(n=437) 15,4 ± 1,97	(n=268) 15,3 ± 1, 88	0,52
Charge du trafic routier	1656928 ± 3614759	(n=406) 1347480 ± 3613660	0,18
Intensité du trafic routier	6674 ± 10614	(n=406) 6936 ± 11782	0,71
O_3	(n=603) 42,8 ± 4,38	(n=901) 49,6 ± 8,06	**<0,001**[#]
$O_{3\text{-estival}}$	(n=603) 64,9 ± 6,32	(n=901) 68,4 ± 7,08	**<0,001**[#]
MG du 8-iso en pg/mL (q1;q3)	(n=431) 3,15 (1,41;7,69)	(n=264) 2,54 (1,20;5,68)	**0,04**[#]

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; 8-iso : 8-isoprostane ; q1 et q3 : 25^{e} et 75^{e} percentiles ; Niveaux de pollution exprimés en µg/m^3 ; Charge du trafic exprimée en véhicules x mètre/jour ; Intensité du trafic exprimée en véhicules par jour. [#]Résultats significatifs (P≤0,05).

Annexe 5. Vérification de la normalité de la concentration du 8-isoprostane exhalé.



Distribution de la concentration du 8-isoprostane exhalé non log_{10} transformée



Distribution de la concentration du 8-isoprostane exhalé log_{10} transformée

Figure 4. Transformation logarithmique de la concentration du 8-isoprostane exhalé afin d'obtenir une distribution normale.

Annexe 6. Etude de la prise en compte des dosages en 8-isoprostane exhalé sous la limite de détection (<LD).

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

Je me suis ensuite intéressée au modèle TOBIT, dont la procédure est disponible dans le logiciel SAS®. Ce modèle est indiqué pour une variable continue et observable sur un certain intervalle, et nécessite une distribution normale de la variable censurée et une variance uniforme (P. Austin *et al*. 2000). Le modèle TOBIT a l'intérêt de prendre en compte le seuil de la LD. La procédure QLIM a été utilisée dans le logiciel SAS®. Cependant les effets aléatoires sur la ville et sur la dépendance familiale ne peuvent pas être intégrés dans cette procédure. Les dosages <LD ont donc été pris en compte dans une classe à part.

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

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

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

Annexe 7. Description des participants par ville.

Parmi l'ensemble des participants (N=608)					
Caractéristiques	**Lyon** n=122	**Marseille** n=49	**Paris** n=224	**Grenoble** n=213	**Valeur de P**
Age (années), moyenne ± écart-type	48,6 ± 14,5	47,7 ± 17,6	37,6 ± 15,9	42,9 ± 18,3	**<0,0001**[#]
Sexe, Hommes, n (%)	53 (43,4)	24 (49,0)	106 (47,3)	105 (49,3)	0,77
Statut à l'inclusion, n (%)					
Cas	23 (18,9)	9 (18,4)	41 (18,3)	47 (22,1)	**0,0006**[#]
Statut tabagique, n (%)					
Non-fumeur	63 (51,6)	14 (28,5)	126 (56,2)	109 (51,2)	
Ex-fumeur	40 (32,8)	21 (42,9)	53 (23,7)	54 (25,4)	**0,01**[#]
Fumeur actif	19 (15,6)	14 (28,6)	45 (20,1)	50 (23,4)	
IMC (kg/m²), n (%)					
<20	3 (2,5)	4 (8,2)	36 (16,1)	27 (12,7)	
[20-25[	60 (49,2)	29 (59,2)	118 (52,7)	109 (51,2)	**0,005**[#]
[25-30[	43 (35,2)	14 (28,6)	48 (21,4)	60 (28,1)	
≥30	16 (13,1)	2 (4,0)	22 (9,8)	17 (8,0)	
Catégorie socioprofessionnelle, n (%)	n=120		n=223		
Sans emploi	3 (2,5)	2 (4,1)	30 (13,5)	37 (17,4)	
Cadre	30 (25,0)	26 (53,1)	83 (37,2)	73 (34,2)	**<0,0001**[#]
Technicien	67 (55,8)	15 (30,6)	97 (43,5)	69 (32,4)	
Ouvrier/Agriculteur	20 (16,7)	6 (12,2)	13 (5,8)	34 (16,0)	
Asthme actuel, n (%)	35 (28.7)	16 (32.7)	106 (47,3)	83 (39,0)	**0,005**[#]
Chez tous les participants, concentration du 8-iso exhalé en pg/mL, MG (q1;q3)	n=67 1,27 (0,82;2,33)	n=28 1,15 (0,65;2,72)	n=217 7,47 (3,93;14,1)	n=119 1,39 (0,83;3,33)	**<0,0001**[#]
Chez les participants non asthmatiques, **concentration du 8-iso exhalé** en pg/mL, MG (q1;q3)	n=45 1,21 (0,82;2,32)	n=23 1,09 (0,53;2,82)	n=114 7,71 (3,89;15,0)	n=71 1,10 (0,56;3,15)	**<0,0001**[#]
Parmi les participants avec un asthme actuel (N=240)	n=35	n=16	n=106	n=83	
Asthme actif, n (%)	34 (97,1)	11 (68,8)	78 (73,6)	68 (82,9)	**0,01**[#]
Contrôle de l'asthme (GINA 2015), n (%)	n=32	n=16	n=99	n=78	
Contrôlé	11 (34,4)	7 (43,8)	62 (62,6)	40 (51,3)	**0,05**[#]
Partiellement contrôlé ou non contrôlé	21 (65,6)	9 (56,2)	38 (37,4)	38 (48,7)	
Score de symptômes de l'asthme	n=35		n=104	n=82	
0	4 (11,4)	1 (6,3)	11 (10,6)	6 (7,3)	0,97
1	6 (17,4)	4 (25,0)	21 (20,2)	17 (20,7)	
≥2	25 (71,4)	11 (68,7)	72 (69,2)	59 (72,0)	
Crise d'asthme, n (%)	57,1	56,3	38,7	47,0	0,19

IMC : indice de masse corporelle ; MG : moyenne géométrique ; [#]Résultats significatifs (P≤0,05).

Annexe 8. Moyennes géométriques (MG) et les 25^{e} et 75^{e} percentiles de la concentration du 8-isoprostane exhalé parmi les participants avec un asthme actuel et avec un dosage en 8-isoprostane ≥LD.

Parmi les participants avec un asthme actuel N=178	n	MG	q1	q3	Valeur de p[#]
Sexe					
Hommes	93	4,11	1,85	9,54	0,70
Femmes	85	3,83	1,90	8,75	
Age					
[16-25[	68	4,99	2,71	12,1	
[25-35[	34	4,22	2,14	6,78	*0,08*[±]
[35-45[	8	2,62	1,34	6,04	**0,02**[a]
[45-55[	38	4,06	1,57	9,61	
≥55	30	2,41	1,04	4,80	
Habitudes tabagiques					
Non-fumeurs	96	4,18	2,04	9,16	0,89
Ex fumeurs	36	3,34	1,14	9,60	
Fumeurs actifs	46	4,09	1,98	8,88	
IMC (kg/m²)					
<20	27	3,85	1,83	7,73	
[20-25[	89	4,35	2,60	9,23	0,51
[25-30[	42	4,04	1,85	9,96	
≥30	20	2,66	1,35	4,80	
Catégorie socioprofessionnelle					
Sans emploi	29	4,08	2,07	10,5	
Cadres	55	4,00	1,63	7,51	**0,02**[¶]
Techniciens	77	4,38	2,33	9,68	
Ouvriers	16	1,98	1,01	3,62	
Asthme actif					
Non	40	4,08	1,87	7,54	0,77
Oui	137	4,00	1,96	9,53	
Contrôle de l'asthme					
Contrôlé	98	4,24	2,10	9,54	0,16
Partiellement et non contrôlé	59	3,15	1,51	5,83	
Score de symptômes de l'asthme					
0	18	4,41	2,96	9,23	
1	38	3,22	1,80	6,48	0,60
≥2	119	4,23	1,85	9,96	
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois					
Non	107	4,16	1,98	9,23	0,39
Oui	71	3,70	1,57	9,10	

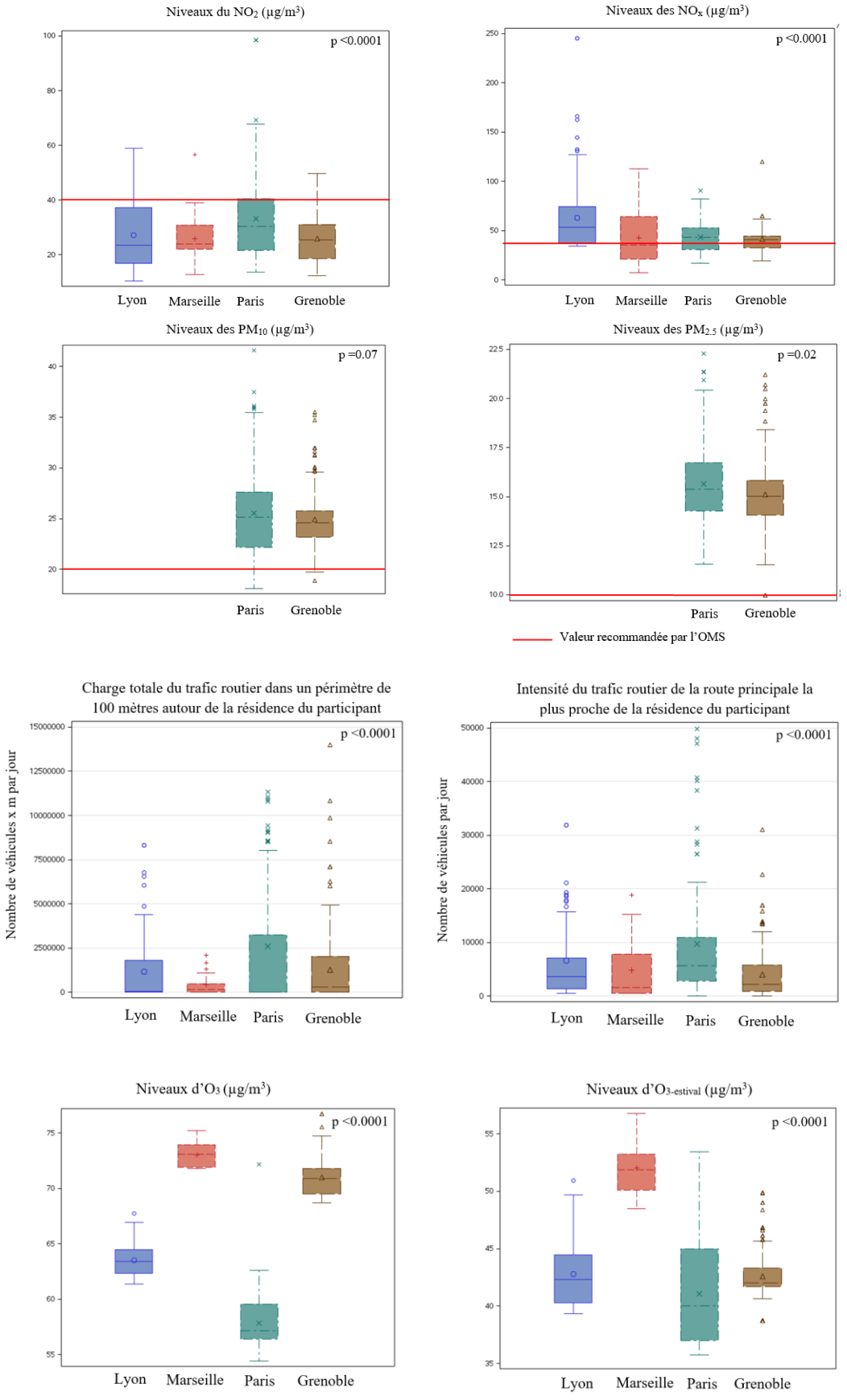
IMC : indice de masse corporel ; [#]Ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et IMC ; [¶]Résultat significatif (P≤0,05) ; [±]Résultat à la limite de la significativité (0,05<P<0,10).
[a]Test de tendance.

Annexe 9. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé et le tabagisme exprimé en statut tabagique, en quantité de tabac et en nombre de paquet-année parmi les participants avec un asthme actuel (N=178).

	n	MG	q1	q3	Valeur de P[#]
Statut tabagique					
Non-fumeurs	96	4,18	2,04	9,16	0,89
Ex-fumeurs	36	3,34	1,14	9,60	
Fumeurs actuels	46	4,09	1,98	8,88	
Quantité de tabac (grammes/jour)					
0	132	3,93	1,84	9,16	0,85
<10	23	4,18	2,14	6,42	
[10-20[	17	3,71	1,58	8,88	
≥20	6	4,97	3,95	9,79	
Nombre de paquet-année, chez les fumeurs et ex-fumeurs					
<10	56	4,00	2,17	9,53	
[10-20[	14	3,90	0,99	9,80	0,96
≥20	11	2,73	1,04	7,24	

MG : Moyenne géométrique du 8-iso ; q1 et q3 : 25^{e} et 75^{e} percentiles de la MG du 8-iso.
[#]Ajusté sur : âge, sexe et indice de masse corporelle.

Annexe 10. Description des niveaux de pollution de l'air extérieur par ville.



[a]La moyenne recommandait par l'OMS était de 100 µg/m³ sur 8 heures.

Figure 6. Boîtes à moustache décrivant les niveaux de pollution de l'air extérieur selon la ville.

Annexe 11. Coefficients de corrélations des polluants de l'air extérieur.

	n	NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge du trafic	Intensité du trafic	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
NO_2	608								
NOx	608	0,95							
PM_{10}	437	0,61	0,60						
$PM_{2.5}$	437	0,61	0,56	0,75					
Charge du trafic	608	0,63	0,67	0,48	0,53				
Intensité du trafic	608	0,47	0,52	0,49	0,52				
O_3	603	-0,50	-0,40	-0,29	-0,37	-0,25	-0,16		
$O_{3\text{-estival}}$	603	-0,38	-0,39	-0,15	-0,22	-0,22	-0,25		

Toutes les valeur de p <0,002.

Annexe 12. Moyennes (±écarts-type) des niveaux de pollution de l'air extérieur selon la catégorie socioprofessionnelle**.**

	n	Sans emploi	Cadres	Techniciens	Ouvriers/agriculteurs	Valeur de P
NO_2	605	27,7 (±11,8)	29,9 (±11,9)	29,1 (±13,1)	25,2 (±9.21)	**0,04**[#]
NOx	605	49,5 (±24,1)	51,5 (±25,4)	51,5 (±3,07)	42,2 (±21.2)	0,06[¶]
PM_{10}	436	24,4 (±3,39)	25,1 (±3,44)	25,7 (±3,95)	24,8 (±3.46)	0,08[¶]
$PM_{2.5}$	436	14,9 (±1,63)	15,3 (±1,77)	15,6 (±2,11)	15,4 (±2.35)	0,09[¶]
Charge du trafic	605	1549771 (±2264807)	1539994 (±3209259)	1931217 (±4507137)	1238466 (±2150506)	0,44
Intensité du trafic	605	5588 (±5328)	6575 (±10136)	7079 (±11471)	6511 (±12823)	0,77
O_3	600	42,6 (±4,28)	42,8 (±4,88)	42,7 (±4,14)	43,8 (±3,70)	0,23
$O_{3\text{-estival}}$	600	65,4 (±6,60)	65,0 (±6,75)	64,0 (±6,00)	67,2 (±5,30)	**0,002**[#]

Moyennes des polluants exprimées en µg/m^3 ; Charge du trafic routier exprimée en nombre de véhicules x mètres par jour ; Intensité du trafic routier exprimée en nombre de véhicules par jour ; [#]Résultats significatifs à 5% ; [¶]Résultats à la limite de la significativité (0,05<P<0,10).

Annexe 13. Associations entre la pollution de l'air extérieur et l'activité de l'asthme.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	239	239	188	188	239	239	**237**	237
	OR brut	0,91	1,04	0,60	0,43	1,08	0,99	**2,47**	2,99
	(IC 95%)	(0,71;1,31)	(0,83;1,31)	(0,26;1,38)	(0,18;1,00)	(0,81;1,42)	(0,89;1,10)	**(1,02;6,01)**[¶]	(0,63;14,1)
Modèle 2	n	239	239	188	188	239	239	**237**	237
	OR ajusté	0,90	1,05	0,61	0,40	1,05	0,98	**2,80**	4,08
	(IC 95%)	(0,70;1,16)	(0,82;1,33)	(0,27;1,42)	(0,16;1,02)	(0,79;1,41)	(0,88;1,10)	**(1,10;7,12)**[¶]	(0,77;21,7)
Modèle 3	n	238	238	187	187	238	238	**236**	236
	OR ajusté	0,88	1,02	0,63	0,39	1,05	0,98	**2,79**	3,02
	(IC 95%)	(0,67;1,15)	(0,79;1,33)	(0,25;1,58)	(0,15;1,02)	(0,87;1,43)	(0,87;1,11)	**(1,06;7,40)**[¶]	(0,58;15,9)
Modèle 4	n	236	236	186	186	236	236	**234**	234
	OR ajusté	0,87	1,01	0,65	0,40	1,05	0,98	**2,79**	3,39
	(IC 95%)	(0,66;1,14)	(0,78;1,31)	(0,25;1,68)	(0,15;1,06)	(0,78;1,43)	(0,87;1,11)	**(1,05;7,43)**[¶]	(0,62;18,4)
Modèle 5	n	236	236	105					
	OR ajusté	0,87	1,00	0,71					
	(IC 95%)	(0,67;1,11)	(0,80;1,24)	(0,22;2,24)					
Modèle 6	n	214	214	165	165	214	214	**213**	213
	OR ajusté	0,81	0,94	0,48	0,34	1,03	0,97	**3,36**	6,56
	(IC 95%)	(0,59;1,10)	(0,71;1,24)	(0,16;1,47)	(0,11;1,03)	(0,73;1,44)	(0,85;1,10)	**(1,06;10,6)**[¶]	(0,84;51,6)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2,PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme actif. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle. [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Annexe 14. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le contrôle de l'asthme.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	225	225	177	177	225	225	223	223
	OR brut	0,97	1,07	1,06	0,94	1,18	1,08	1,76	1,62
	(IC 95%)	(0,78;1,20)	(0,88;1,31)	(0,81;2,22)	(0,44;1,99)	(0,93;1,50)	(0,97;1,18)	(0,91;3,40)	(0,73;3,60)
Modèle 2	n	225	225	177	177	225	225	**223**	223
	OR ajusté	0,94	1,06	1,11	0,94	1,13	1,06	**1,94**	1,57
	(IC 95%)	(0,76;1,18)	(0,87;1,29)	(0,52;2,38)	(0,43;2,01)	(0,89;1,43)	(0,96;1,17)	**(1,02;3,70)**[¶]	(0,81;3,05)
Modèle 3	n	224	224	176	176	224	224	**222**	222
	OR ajusté	0,94	1,06	1,17	0,98	1,13	1,06	**1,91**	1,51
	(IC 95%)	(0,75;1,17)	(0,86;1,29)	(0,53;2,60)	(0,44;2,18)	(0,89;1,44)	(0,95;1,17)	**(1,00;3,62)**[¶]	(0,81;2,83)
Modèle 4	n	222	222	175	175	222	222	**220**	220
	OR ajusté	0,93	1,05	1,21	1,03	1,12	1,05	**1,95**	1,51
	(IC 95%)	(0,74;1,17)	(0,86;1,29)	(0,54;2,73)	(0,45;2,33)	(0,88;1,42)	(0,95;1,16)	**(1,02;3,69)**[¶]	(0,81;2,79)
Modèle 5	n	222	222	98					
	OR ajusté	0,93	1,03	1,99					
	(IC 95%)	(0,76;1,15)	(0,87;1,23)	(0,69;5,76)					
Modèle 6	n	179	179	141	141	179	179	**179**	179
	OR ajusté	0,91	1,05	1,07	0,98	1,06	1,04	**2,04**	1,45
	(IC 95%)	(0,71;1,16)	(0,84;1,32)	(0,43;2,65)	(0,41;2,35)	(0,82;1,36)	(0,94;1,16)	**(1,03;4,03)**[¶]	(0,79;2,67)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants avec un asthme contrôlé. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Annexe 15. Associations entre la pollution de l'air extérieur et le score de symptômes de l'asthme.

			NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic[#]	Intensité du trafic[#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n		237	237	186	186	237	237	235	235
	OR brut (IC 95%)	Score=0	1	1	1	1	1	1	1	1
		Score=1	1,19 (0,81;1,77)	1,09 (0,77;1,56)	1,44 (0,29;4,53)	1,51 (0,38;5,98)	0,84 (0,58;1,21)	0,92 (0,78;1,08)	1,36 (0,42;4,34)	1,37 (0,62;3,06)
		Score≥2	1,08 (0,75;1,55)	1,07 (0,77;1,47)	1,07 (0,31;3,63)	1,08 (0,32;3,72)	0,89 (0,68;1,17)	0,95 (0,85;1,07)	1,55 (0,55;4,35)	1,41 (0,70;2,87)
Modèle 2	n		237	237	186	186	237	237	235	235
	OR ajusté (IC 95%)	Score=0	1	1	1	1	1	1	1	1
		Score=1	1,20 (0,80;1,80)	1,12 (0,78;1,62)	1,06 (0,27;4,16)	1,45 (0,36;5,83)	0,82 (0,56;1,20)	0,91 (0,77;1,07)	1,28 (0,38;4,30)	1,30 (0,57;2,96)
		Score≥2	1,08 (0,75;1,58)	1,09 (0,78;1,53)	1,07 (0,32;3,62)	1,10 (0,31;3,88)	0,88 (0,67;1,16)	0,94 (0,84;1,06)	1,44 (0,48;4,29)	1,37 (0,65;2,86)
Modèle 3	n		237	237	186	186	237	237	235	235
	OR ajusté (IC 95%)	Score=0	1	1	1	1	1	1	1	1
		Score=1	1,23 (0,81;1,88)	1,15 (0,78;1,69)	1,05 (0,25;4,38)	1,15 (0,34;6,79)	0,82 (0,56;1,21)	0,90 (0,76;1,07)	1,20 (0,36;3,99)	1,25 (0,52;3,00)
		Score≥2	1,14 (0,77;1,69)	1,14 (0,79;1,63)	1,01 (0,28;3,68)	1,11(0,28;4,40)	0,90 (0,68;1,19)	0,94 (0,83;1,06)	1,32 (0,44;3,93)	1,22 (0,55;2,69)
Modèle 4	n		234	234	184	184	234	234	232	232
	OR ajusté (IC 95%)	Score=0	1	1	1	1	1	1	1	1
		Score=1	1,27 (0,82;1,98)	1,17 (0,78;1,74)	1,15 (0,27;4,91)	1,59 (0,35;7,16)	0,81 (0,55;1,18)	0,90 (0,76;1,07)	1,12 (0,33;3,75)	1,21 (0,51;2,91)
		Score≥2	1,14 (0,76;1,73)	1,13 (0,78;1,65)	1,02 (0,28;3,75)	1,11 (0,28;4,40)	0,88 (0,66;1,16)	0,93 (0,82;1,05)	1,34 (0,45;4,02)	1,23 (0,56;2,70)
Modèle 5	n		234	234	103					
	OR ajusté (IC 95%)	Score=0	1	1	1					
		Score=1	1,28 (0,85;1,92)	1,18 (0,83;1,68)	1,08 (0,19;6,06)					
		Score≥2	1,14 (0,78;1,67)	1,28(0,81;1,57)	0,98 (0,23;4,28)					
Modèle 6	n		212	212	163	163	212	212	211	211
	OR ajusté (IC 95%)	Score=0	1	1	1	1	1	1	1	1
		Score=1	1,41 (0,86;2,30)	1,26 (0,79;2,00)	1,65 (0,31;8,81)	2,47 (0,45;13,5)	0,87 (0,59;1,28)	0,92 (0,78;1,09)	0,93 (0,26;3,35)	1,22 (0,50;2,96)
		Score≥2	1,28 (0,81;2,02)	1,25 (0,81;1,93)	1,49 (0,33;3,67)	1,66 (0,35;7,75)	0,88 (0,657;1,20)	0,94 (0,82;1,07)	1,15 (0,36;3,66)	1,17 (0,53;2,58)

Modèles multinomiaux. Score de symptômes de l'asthme = 0 utilisé comme catégorie de référence. Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants avec un asthme non sévère.
Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ;[#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond.

Annexe 16. Associations entre la pollution de l'air extérieur et les crises d'asthme.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	240	240	189	189	240	240	**238**	238
	OR brut	0,89	1,00	0,95	0,64	1,04	1,59	**2,32**	1,61
	(IC 95%)	(0,73;1,10)	(0,84;1,12)	(0,44;2,05)	(0,29;1,41)	(0,83;1,30)	(0,93;1,12)	**(1,23;4,39)**[¶]	(0,87;2,96)
Modèle 2	n	240	240	189	189	240	240	**238**	238
	OR ajusté	0,90	1,02	1,02	0,64	1,06	1,06	**2,29**	1,68
	(IC 95%)	(0,73;1,22)	(0,84;1,23)	(0,45;2,28)	(0,29;1,46)	(0,84;1,33)	(0,84;1,33)	**(1,17;4,47)**[¶]	(0,85;3,23)
Modèle 3	n	239	239	188	188	239	239	**237**	237
	OR ajusté	0,92	1,03	1,18	0,73	1,03	1,03	**2,31**	1,65
	(IC 95%)	(0,73;1,14)	(0,85;1,26)	(0,50;2,80)	(0,31;1,72)	(0,81;1,30)	(0,93;1,14)	**(1,18;4,51)**[¶]	(0,81;3,36)
Modèle 4	n	237	237	187	187	237	237	**235**	235
	OR ajusté	0,93	1,06	1,17	0,76	1,04	1,04	**2,24**	1,73
	(IC 95%)	(0,74;1,17)	(0,87;1,29)	(0,48;2,83)	(0,31;1,84)	(0,82;1,32)	(0,94;1,15)	**(1,11;4,51)**[¶]	(0,79;3,80)
Modèle 5	n	237	237	105					
	OR ajusté	0,93	1,04	2,20					
	(IC 95%)	(0,75;1,14)	(0,87;1,23)	(0,66;7,31)					
Modèle 6	n	215	215	166	166	215	215	**214**	214
	OR ajusté	0,88	1,03	0,91	0,65	0,98	1,03	**2,92**	1,75
	(IC 95%)	(0,70;1,12)	(0,84;1,28)	(0,34;2,44)	(0,25;1,70)	(0,75;1,27)	(0,93;1,14)	**(1,42;6,00)**[¶]	(0,78;3,93)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans crise d'asthme. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe et habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolée ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Annexe 17. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé et les phénotypes d'asthme parmi les participants avec un asthme actuel.

	Activité de l'asthme	**Contrôle de l'asthme**	**Score de symptômes de l'asthme** [#]	**Crise d'asthme**
Modèle 1				
n	177	167	175	178
OR brut (IC 95%)	0,97 (0,47;1,97)	0,56 (0,26;1,19)	(x=1) 0,55 (0,17;1,78) (x=2) 0,93 (0,33;2,59)	0,83 (0,44;1,57)
Modèle 2				
n	177	167	175	178
OR ajusté (IC 95%)	1,11 (0,55;2,24)	0,62 (0,28;1,37)	(x=1) 0,60 (0,16;2,22) (x=2) 0,90 (0,28;2,90)	0,77 (0,39;1,52)

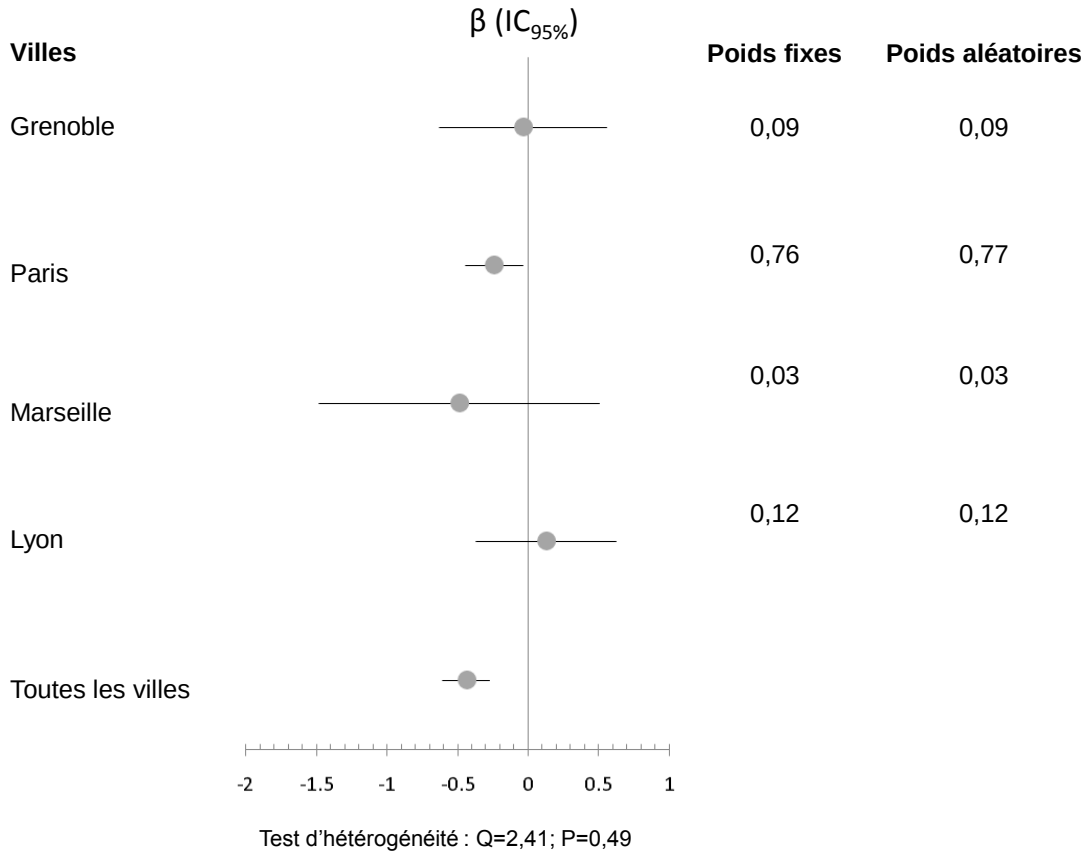
Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle ; [#]Score de symptômes exprimé en 3 classes (0, 1 ou ≥2), score de symptômes = 0 a servi de catégorie de référence et des modèles multinomiaux ont été utilisés.

Annexe 18. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé avec l'âge de début d'asthme, la fonction ventilatoire et la sensibilisation allergique parmi les participants avec un asthme actuel.

Parmi les participants avec un asthme actuel N=178					
	n	MG	q1	q3	Valeur de P
Âge de début d'asthme					
⩽4	63	4,57	2,65	10,5	0,85
]4–16]	56	4,38	1,99	9,80	
>16	52	3,02	1,35	6,66	
VEMS					
≥80%	148	4,19	2,07	9,57	0,63
<80%	30	3,05	1,04	6,25	
Sensibilisation allergique[#]					
Non	35	4,12	1,61	8,75	0,12
Oui	142	3,95	1,96	9,54	

MG : Moyenne géométrique du 8-iso ; q1 et q3 : 25^{e} et 75^{e} percentiles de la MG du 8-iso ; Ajusté sur : âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle ; [#]Défini par au moins une papule avec un diamètre ≥ 3 mm aux 11 allergènes testés.

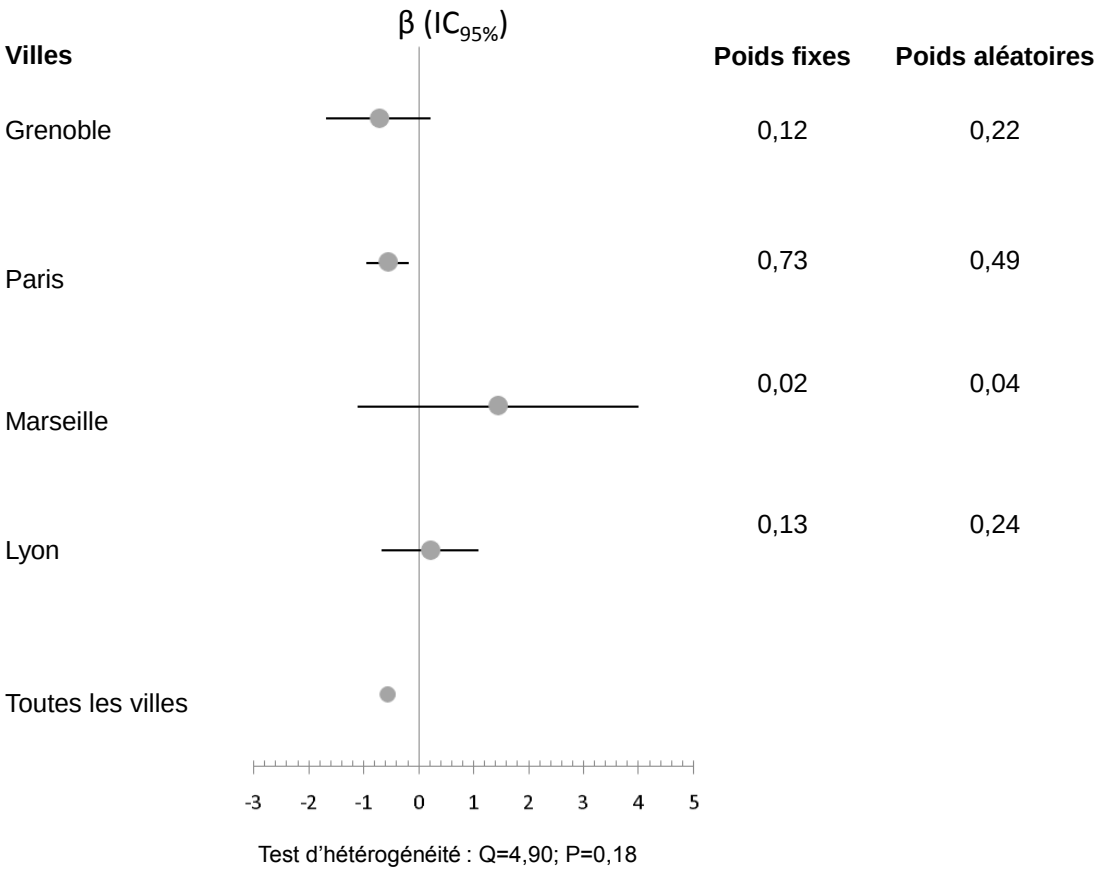
Annexe 19. Méta-analyse de l'association entre l'O_3 et la concentration du 8-iso exhalé, selon la ville.



Méta-analyse de l'association entre l'O_3 et la concentration des 8-iso

Figure 7. Méta-analyse de l'association entre l'O_3 et la concentration du 8-iso exhalé chez les participants non asthmatiques, selon la ville

Annexe 20. Méta-analyse de l'association entre l'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration du 8-iso exhalé, selon la ville.



Méta-analyse de l'association entre l'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration des 8-iso

Figure 8. Méta-analyse de l'association entre l'$O_{3\text{-estival}}$ et la concentration du 8-iso exhalé chez les participants non asthmatiques, selon la ville

Annexe 21. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la concentration du 8-iso exhalé chez les participants avec un asthme actuel.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge du trafic[#]	Intensité du trafic[#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modéle 1	n	178	178	151	151	178	178	176	176
	β brut	-0,02	-0,01	0,06	-0,07	-0,03	-0,01	0,10	-0,03
	($IC_{95\%}$)	(-0,06;0,02)	(-0,05;0,03)	(-0,20;0,08)	(-0,22;0,08)	(-0,07;0,01)	(-0.03;0.007)	(-0,05;0,25)	(-0,30;0,24)
	Valeur de p	0,37	0,50	0,45	0,32	0,17	0.16	0,19	0,86
Modéle 2	n	178	178	151	151	178	178	176	176
	β ajusté	-0,02	-0,01	0,06	-0,07	-0,03	-0,01	0,10	-0,03
	($IC_{95\%}$)	(-0,06;0,02)	(-0.05;0,03)	(-0,20;0,08)	(-0,22;0,08)	(-0.07;0.01)	(-0.03;0.007)	(-0,05;0,25)	(-0,32;0,26)
	Valeur de p	0,36	0,51	0,42	0,33	0,18	0.18	0.19	0,86
Modéle 3	n	176	176	150	150	176	176	174	174
	β ajusté	-0,02	-0,01	0,06	-0,08	-0,03	-0,01	0,09	-0,02
	($IC_{95\%}$)	(-0,06;0,02)	(-0,05;0,03)	(-0,20;0,08)	(-0,24;0,08)	(-0,07;0,009)	(-0,03;0,008)	(-0,07;0,25)	(-0,31;0,27)
	Valeur de p	0,42	0,61	0,46	0,28	0,26	0,26	0,23	0,87
Modèle 4	n	176	176	103					
	β ajusté	-0,02	-0,01	-0,07					
	($IC_{95\%}$)	(-0,06;0,02)	(-0,05;0,03)	(-0,23;0,09)					
	Valeur de p	0,38	0,54	0,45					
Modèle 5	n	157	157	131	131	157	157	156	156
	β ajusté	-0,02	-0,01	-0,05	-0,07	-0,02	-0,008	0,08	-0,08
	($IC_{95\%}$)	(-0,07;0,03)	(-0,05;0,03)	(-0,22;0,12)	(0,23;0,09)	(-0,07;0,03)	(-0,03;0,01)	(-0,09;0,24)	(-0,37;0,21)
	Valeur de p	0,37	0,57	0,56	0,41	0,41	0,42	0,36	0,60

Modèles de régression linéaire avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2) ; Concentration du 8-iso log_{10} transformée ; Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe et habitudes tabagiques ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 4 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 5 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond.

Annexe 22. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance de l'asthme actuel.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	209	209	162	162	209	209	207	207
	OR brut	0,90	0,93	0,76	0,40	1,04	0,97	1,03	0,83
	(IC 95%)	(0,70;1,23)	(0,70;1,23)	(0,22;2,60)	(0,12;1,28)	(0,66;1,63)	(0,84;1,13)	(0,33;3,24)	(0,37;1,84)
Modèle 2	n	209	209	162	162	209	209	207	207
	OR ajusté	0,95	0,98	0,90	0,44	1,09	0,99	0,88	0,76
	(IC 95%)	(0,68;1,33)	(0,73;1,31)	(0,27;3,06)	(0,13;1,46)	(0,69;1,70)	(0,85;1,16)	(0,26;2,93)	(0,33;1,71)
Modèle 3	n	209	209	162	162	209	209	207	207
	OR ajusté	0,99	1,01	1,16	0,55	1,09	1,00	0,87	0,68
	(IC 95%)	(0,69;1,40)	(0,75;1,37)	(0,33;4,11)	(0,14;1,91)	(0,70;1,68)	(0,85;1,18)	(0,25;3,03)	(0,29;1,59)
Modèle 4	n	207	201	161	161	207	207	201	205
	OR ajusté	X	X	X	X	X	X	X	X
	(IC 95%)	X	X	X	X	X	X	X	X
Modèle 5	n	207	207	91					
	OR ajusté	X	X	X					
	(IC 95%)	X	X	X					
Modèle 6	n	188	188	143	143	188	188	187	187
	OR ajusté	X	X	X	X	X	X	X	X
	(IC 95%)	X	X	X	X	X	X	X	X

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme actuel à EGEA3; Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle. Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; X : Modèles 4, 5 et 6 non convergents ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond.

Annexe 23. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance de l'asthme actif.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	153	153	116	116	153	153	**151**	151
	OR brut	0,83	0,89	0,78	0,42	0,93	1,01	**5,17**	1,86
	(IC 95%)	(0,62;1,10)	(0,70;1,12)	(0,23;2,59)	(0,13;1,37)	(0,68;1,28)	(0,85;1,20)	**(1,42;18,8)**[¶]	(0,87;4,00)
Modèle 2	n	153	153	116	116	153	153	**151**	151
	OR ajusté	0,86	0,91	0,77	0,44	0,94	1,03	**4,89**	1,82
	(IC 95%)	(0,63;1,16)	(0,71;1,17)	(0,19;3,18)	(0,13;1,58)	(0,68;1,30)	(0,86;1,22)	**(1,27;18,9)**[¶]	(0,81;4,07)
Modèle 3	n	153	153	116	116	153	153	**151**	151
	OR ajusté	0,84	0,89	0,76	0,44	0,90	1,03	**5,75**	2,08
	(IC 95%)	(0,61;1,16)	(0,68;1,17)	(0,19;3,11)	(0,11;1,83)	(0,64;1,28)	(0,86;1,23)	**(1,38;24,0)**[¶]	(0,86;4,99)
Modèle 4	n	151	151	115	115	151	151	**149**	149
	OR ajusté	0,81	0,87	0,75	0,41	0,89	1,01	**6,37**	2,12
	(IC 95%)	(0,57;1,13)	(0,65;1,15)	(0,18;3,13)	(0,10;1,80)	(0,62;1,28)	(0,84;1,21)	**(1,48;27,4)**[¶]	(0,87;5,16)
Modèle 5	n	151	151	63					
	OR ajusté	0,81	0,87	X					
	(IC 95%)	(0,58;1,11)	(0,67;1,12)	X					
Modèle 6	n	138	138	103	103	138	138	**137**	137
	OR ajusté	0,76	0,83	0,60	0,46	0,87	1,02	**7,21**	2,46
	(IC 95%)	(0,52;1,11)	(0,61;1,13)	(0,10;3,47)	(0,10;2,19)	(0,58;1,29)	(0,85;1,23)	**(1,50;34,6)**[¶]	(0,98;6,18)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2, PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants sans asthme actif à EGEA3. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle ; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; X : modèle non convergent ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond ; [¶]Résultats significatifs à 5 %.

Annexe 24. Associations entre la pollution de l'air extérieur et la persistance d'un score de symptômes de l'asthme ≥2.

		NO_2	NOx	PM_{10}	$PM_{2.5}$	Charge totale du trafic [#]	Intensité du trafic [#]	O_3	$O_{3\text{-estival}}$
Modèle 1	n	134	134	105	105	134	134	132	132
	OR brut	2,91	2,61	1,78	1,62	1,16	1,15	2,01	0,95
	(IC 95%)	(0,82;1,42)	(0,87;1,42)	(0,61;5,13)	(0,53;4,95)	(0,79;1,71)	(0,92;1,44)	(0,80;5,10)	(0,43;2,10)
Modèle 2	n	134	134	105	105	134	134	132	132
	OR ajusté	1,08	1,12	1,63	1,57	1,13	1,18	2,18	0,89
	(IC 95%)	(0,82;1,42)	(0,87;1,44)	(0,53;5,02)	(0,48;4,11)	(0,77;1,66)	(0,94;1,48)	(0,81;5,93)	(0,43;1,81)
Modèle 3	n	134	134	105	105	134	134	132	132
	OR ajusté	1,05	1,10	1,72	1,43	1,10	1,17	2,11	0,93
	(IC 95%)	(0,878;1,39)	(0,85;1,43)	(0,49;5,98)	(0,39;5,16)	(0,73;1,64)	(0,94;1,47)	(0,72;6,19)	(0,46;1,88)
Modèle 4	n	132	132	104	104	132	132	130	130
	OR ajusté	1,02	1,08	1,58	1,17	1,08	1,15	2,08	0,96
	(IC 95%)	(0,76;1,37)	(0,83;1,40)	(0,42;5,90)	(0,29;4,71)	(0,72;1,60)	(0,92;1,44)	(0,70;6,20)	(0,47;1,97)
Modèle 5	n	132	132	57					
	OR ajusté	1,00	1,06	X					
	(IC 95%)	(0,77;1,32)	(0,84;1,33)	X					
Modèle 6	n	120	120	93	93	120	120	119	119
	OR ajusté	1,03	1,07	1,79	1,30	1,01	1,16	2,22	1,14
	(IC 95%)	(0,75;1,42)	(0,80;1,41)	(0,28;11,3)	(0,21;7,98)	(0,62;1,63)	(0,91;1,47)	(0,65;7,58)	(0,52;2,49)

Modèles de régression logistiques avec effets aléatoires sur la dépendance familiale (niveau 3) et la ville (niveau 2). Pour une augmentation de 20 µg/m^3 du niveau de NOx, pour une augmentation de 10 µg/m^3 des niveaux de NO_2 et PM_{10}, O_3 et $O_{3\text{-estival}}$, pour une augmentation de 5 µg/m^3 du niveau des $PM_{2.5}$. Pour une augmentation de la charge totale du trafic de 4 000 000 véhicules x m /jour, pour une augmentation de l'intensité du trafic de 5 000 véhicules/jour. Résultats comparés aux participants avec un score de symptômes de l'asthme < 2 à EGEA3. Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques et indice de masse corporelle; Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, habitudes tabagiques, et catégorie socioprofessionnelle ; Modèle 4 ajusté sur : âge, sexe, habitudes tabagiques, indice de masse corporelle, catégorie socioprofessionnelle et utilisation de produits de nettoyage ; Modèle 5 : estimations des polluants ESCAPE rétropolées ; Modèle 6 : après avoir exclu les participants ayant vécu moins d'un an à la même adresse résidentielle ; X : modèle non convergent ; [#]Estimations ajustées en plus sur le NO_2 de fond.

Annexe 25. Associations entre la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme.

		Parmi les participants avec un asthme actuel	
	Asthme actuel persistant	Asthme actif persistant	Score de symptômes de l'asthme ≥ 2
Modèle 1			
n	152	112	97
OR brut (IC 95%)	0,60 (0,17;2,08)	0,87 (0,34;2,23)	1,11 (0,47;2,62)
Modèle 2			
n	152	112	97
OR ajusté (IC 95%)	0,61 (0,13;2,89)	1,00 (0,36;2,79)	1,17 (0,45;3,01)

Modèles de régression logistique avec effets aléatoires sur la dépendance familiale ; Modèle 1 : non ajusté ; Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, statut tabagique et indice de masse corporelle.

Une partie de ces travaux a fait l'objet d'une publication dans *European Respiratory Journal.*

ORIGINAL ARTICLE
ASTHMA

Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults: the EGEA study

Anaïs Havet[1,2], Farid Zerimech[3], Margaux Sanchez[4], Valérie Siroux[5], Nicole Le Moual[1,2], Bert Brunekreef[6,7], Morgane Stempfelet[8], Nino Künzli[9,10], Bénédicte Jacquemin[1,2], Régis Matran[11,12] and Rachel Nadif[1,2,12]

Affiliations: [1]INSERM U1168, VIMA (Aging and Chronic Diseases: Epidemiological and Public Health Approaches), Villejuif, France. [2]Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMRS 1168, Montigny-le-Bretonneux, France. [3]Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lille, Lille, France. [4]ISGlobal, Centre for Research in Environmental Epidemiology, Universitat Pompeu Fabra, CIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, Spain. [5]Equipe d'Epidémiologie Environnementale, Institute for Advanced Biosciences, Centre de Recherche UGA, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Grenoble, France. [6]Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. [7]Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. [8]Santé Publique France, Saint-Maurice, France. [9]Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland. [10]University of Basel, Basel, Switzerland. [11]Université Lille and CHU de Lille, Lille, France. [12]These authors are joint last authors.

Correspondence: B. Jacquemin, INSERM U1168, VIMA (Aging and Chronic Diseases: Epidemiological and Public Health Approaches), 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France.
E-mail: benedicte.jacquemin@inserm.fr

@ERSpublications
Exhaled 8-isoprostane concentration is associated with both outdoor air pollution and current asthma in adults http://ow.ly/esqN30iGCH3

Cite this article as: Havet A, Zerimech F, Sanchez M, *et al.* Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults: the EGEA study. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702036 [https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2017].

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr/

17 AVR. 2018
Université de Lille

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : HAVET ..... INE : 2002009585A .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le | 1 | 8 | | 0 | 6 | | 2 | 0 | 1 | 8 | (jour / mois / année) à 14 h 30 Amphithéâtre ou salle : CURIE .....

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : NADIF ..... Prénom : RACHEL .....

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : / .....

.....

.....

Date : 9 Mars 2018
Signature:

Rachel NADIF
Directrice Adjointe
UMR-S 1168 INSERM - UVSQ
Vieillissement et Maladies chroniques
Approches épidémiologique et de santé publique
16 Avenue P. Vaillant-Couturier
94807 VILLEJUIF CEDEX

Avis du Président de Jury

Nom : ALLORGE ..... Prénom : DELPHINE .....

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : / .....

.....

.....

Date : 22 Mars 2018
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2017/2018

Nom : HAVET
Prénom : Anaïs

Titre du mémoire / thèse : Pollution de l'air extérieur, 8-isoprostane exhalé et phénotypes d'asthme chez les adultes dans l'étude EGEA.

Mots-clés : Santé Publique, Epidémiologie, Environnement, Pollution de l'air extérieur, Stress oxydant, Marqueur biologique, 8-isoprostane exhalé, Asthme.

Résumé :
Les mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur affecte l'asthme sont encore mal connus. Cependant la voie du stress oxydant (SO) est suggérée. Les objectifs étaient d'étudier dans un cadre transversal les associations entre 1) la pollution de l'air extérieur (PAE) et les phénotypes d'asthme, 2) la concentration du 8-isoprostane (8-iso) exhalé, un marqueur biologique lié au SO et les phénotypes d'asthme et 3) la PAE et la concentration du 8-iso exhalé, chez les adultes. Puis dans un cadre longitudinal, d'étudier les associations entre 1) la PAE et la persistance des phénotypes d'asthme et 2) la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme, chez les adultes. Les analyses ont été menées dans l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA2 : 2003-2007, 1er suivi ; EGEA3 : 2011-2013, 2nd suivi), étude française cas-témoins et familiale. Les moyennes annuelles des niveaux de polluants ont été estimées à l'adresse résidentielle des participants par l'institut IFEN (O_3) et par le projet européen ESCAPE (NO_2, NOX, PM, trafic routier). Parmi les 608 adultes au premier suivi (moyenne d'âge : 43 ans et 47% d'hommes), 240 avaient un asthme actuel. Une augmentation du niveau d'O_3 augmentait significativement le risque d'asthme actuel et d'asthme actif, et les crises d'asthme. Une augmentation de l'intensité du trafic routier augmentait significativement le risque d'asthme actuel. La concentration du 8-iso exhalé était associée significativement aux $PM_{2.5}$, à l'O_3, à l'$O_{3\text{-estival}}$ et à l'asthme actuel. La persistance des phénotypes d'asthme était définie par la présence du phénotype à la fois à EGEA2 et à EGEA3. Une augmentation du niveau d'O_3 augmentait significativement la persistance de l'asthme actif mais aucune association significative n'a été trouvée entre le 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme. En conclusion, ces résultats apportent de nouvelles preuves du rôle potentiel du stress oxydant dans les associations entre l'exposition à long-terme à la PAE et l'asthme chez les adultes, et suggèrent un impact important de l'O_3 dans la persistance de l'asthme actif.

Membres du jury :
Président : Mme ALLORGE Delphine, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au Pôle de Biologie Pathologie Génétique, institut de biochimie et de biologie moléculaire, service de toxicologie et génopathies, Lille.
Assesseurs : Mme JONCQUEL Marie, Praticien Hospitalier au Pôle de Biologie Pathologie Génétique, service Biochimie Métabolique, Lille.
M. BOTTON Jérémie, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences à l'Université de Paris Sud 11.
Membres extérieurs : M. COURCOT Dominique, Professeur des Universités et Directeur de l'Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant de l'Université du Littoral Côte D'opale, Dunkerque.
M. MATRAN Régis, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à l'hôpital Calmette, service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires.
Directrice de thèse : Mme NADIF Rachel, Chargée de Recherche, Docteur, Habilitation à Diriger des Recherches et Directrice adjointe de l'unité INSERM UMR-S 1168, Vieillissement et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé publique, Villeju

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2017/2018

Nom : HAVET
Prénom : Anaïs

Titre du mémoire / thèse : Pollution de l'air extérieur, 8-isoprostane exhalé et phénotypes d'asthme chez les adultes dans l'étude EGEA.

Mots-clés : Santé Publique, Epidémiologie, Environnement, Pollution de l'air extérieur, Stress oxydant, Marqueur biologique, 8-isoprostane exhalé, Asthme.

Résumé :
Les mécanismes biologiques par lesquels la pollution de l'air extérieur affecte l'asthme sont encore mal connus. Cependant la voie du stress oxydant (SO) est suggérée. Les objectifs étaient d'étudier dans un cadre transversal les associations entre 1) la pollution de l'air extérieur (PAE) et les phénotypes d'asthme, 2) la concentration du 8-isoprostane (8-iso) exhalé, un marqueur biologique lié au SO et les phénotypes d'asthme et 3) la PAE et la concentration du 8-iso exhalé, chez les adultes. Puis dans un cadre longitudinal, d'étudier les associations entre 1) la PAE et la persistance des phénotypes d'asthme et 2) la concentration du 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme, chez les adultes. Les analyses ont été menées dans l'étude Epidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (EGEA2 : 2003-2007, 1er suivi ; EGEA3 : 2011-2013, 2nd suivi), étude française cas-témoins et familiale. Les moyennes annuelles des niveaux de polluants ont été estimées à l'adresse résidentielle des participants par l'institut IFEN (O_3) et par le projet européen ESCAPE (NO_2, NOX, PM, trafic routier). Parmi les 608 adultes au premier suivi (moyenne d'âge : 43 ans et 47% d'hommes), 240 avaient un asthme actuel. Une augmentation du niveau d'O_3 augmentait significativement le risque d'asthme actuel et d'asthme actif, et les crises d'asthme. Une augmentation de l'intensité du trafic routier augmentait significativement le risque d'asthme actuel. La concentration du 8-iso exhalé était associée significativement aux $PM_{2.5}$, à l'O_3, à l'$O_{3\text{-estival}}$ et à l'asthme actuel. La persistance des phénotypes d'asthme était définie par la présence du phénotype à la fois à EGEA2 et à EGEA3. Une augmentation du niveau d'O_3 augmentait significativement la persistance de l'asthme actif mais aucune association significative n'a été trouvée entre le 8-iso exhalé et la persistance des phénotypes d'asthme. En conclusion, ces résultats apportent de nouvelles preuves du rôle potentiel du stress oxydant dans les associations entre l'exposition à long-terme à la PAE et l'asthme chez les adultes, et suggèrent un impact important de l'O_3 dans la persistance de l'asthme actif.

Membres du jury :
Président : Mme ALLORGE Delphine, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au Pôle de Biologie Pathologie Génétique, institut de biochimie et de biologie moléculaire, service de toxicologie et génopathies, Lille.
Assesseurs : Mme JONCQUEL Marie, Praticien Hospitalier au Pôle de Biologie Pathologie Génétique, service Biochimie Métabolique, Lille.
M. BOTTON Jérémie, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences à l'Université de Paris Sud 11.
Membres extérieurs : M. COURCOT Dominique, Professeur des Universités et Directeur de l'Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant de l'Université du Littoral Côte D'opale, Dunkerque.
M. MATRAN Régis, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à l'hôpital Calmette, service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires.
Directrice de thèse : Mme NADIF Rachel, Chargée de Recherche, Docteur, Habilitation à Diriger des Recherches et Directrice adjointe de l'unité INSERM UMR-S 1168, Vieillissement et maladies chroniques. Approches épidémiologiques et de santé publique, Villejuif.