

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Marie CHEVEREAU-CHOQUET

Née le 04/06/1994 au MANS 72

**Marqueurs associés à la sévérité de l'asthme dans l'étude transversale
FASE**

Présentée et soutenue publiquement le **02 septembre 2022** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Université de Tours

Membres du Jury :

Professeur Camille TAILLE, Pneumologie, Université Sorbonne Paris Cité

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Université de Tours

Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, CHRU de Tours

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Université de Tours

Résumé

Introduction : L'asthme est une maladie chronique multifactorielle, qui est sévère chez 5 à 10% des patients. Les déterminants de la sévérité de l'asthme sont mal compris. Nous avons testé l'hypothèse que la sévérité de l'asthme était associée 1) à l'atopie et l'allergie et 2) à des marqueurs d'exposition à des toxiques environnementaux.

Méthodes : Les données de l'étude transversale, observationnelle, multicentrique FASE-CPHG ont été analysées dans l'objectif d'identifier des marqueurs associés à la sévérité de l'asthme. La sévérité était définie par le score ASSESS, qui intègre le contrôle des symptômes, les exacerbations, le VEMS et la charge thérapeutique. Des analyses bivariées et multivariées ont été utilisées pour identifier les caractéristiques des patients associées au score ASSESS.

Résultats : L'analyse a porté sur 948 patients asthmatiques dont 592 femmes. Le score ASSESS moyen était de 11,2 sur 20. 491 patients avaient au moins un prick-test positif et 439 avaient au moins une maladie parmi dermatite atopique, rhinite chronique et allergie alimentaire. Les caractéristiques associées à un score ASSESS plus élevé étaient le sexe féminin, le tabagisme, l'absence de baccalauréat, le statut professionnel inactif, l'aggravation de l'asthme par l'activité professionnelle et l'habitat urbain. Il n'y avait pas d'association entre le score ASSESS et l'existence de maladies allergiques, l'atopie et le taux d'éosinophiles sanguins.

Conclusion : Bien que fréquentes dans la population à l'étude, l'atopie et l'allergie n'étaient pas associées à la sévérité de l'asthme quantifiée par le score ASSESS. Le tabagisme, l'habitat urbain et une dimension professionnelle étaient des marqueurs de sévérité de l'asthme accessibles à une intervention.

Mots-clés : Asthme, sévère, ASSESS, environnement, allergie

Title: Factors associated with asthma severity in the cross-sectional FASE study

Abstract:

Introduction: Asthma is a chronic multifactorial disease which is severe in 5 to 10% of patients. The determinants of asthma severity are not completely understood. We tested the hypothesis that asthma severity was associated with 1) atopy and allergy and 2) markers of exposure to environmental toxins.

Methods: Data from the cross-sectional, observational, multicenter FASE-CPHG study were analyzed to identify markers associated with asthma severity. Severity was defined by the ASSESS score which includes control of symptoms, acute exacerbations, FEV₁, and intensity of treatment. Univariate and adjusted linear regression models were constructed to identify predictors of the ASSESS score.

Results: We analyzed 948 asthmatic patients, including 592 women. The average ASSESS score was 11.2 out of 20. 491 patients had at least one positive skin prick test and 439 had at least one out of atopic dermatitis, chronic rhinitis or food allergy. Patient characteristics associated with a higher ASSESS score were female sex, smoking, high school education, inactive professional status, work-exacerbated asthma, and urban living. There was no association between the ASSESS score and either allergic diseases, atopy, or blood eosinophils.

Conclusion: Although common in the study population, atopy and allergy were not associated with asthma severity quantified by the ASSESS score. Smoking, urban living and occupational aspects are markers of asthma severity accessible to intervention.

Key-words: asthma, severe, ASSESS, environment, allergy

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – G. BODY – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....Chirurgie infantile
BISSON Arnaud.....Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GUILLEUX Valérie.....Immunologie

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements :

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Patrice Diot, de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer ce travail

A Monsieur le Professeur Laurent Plantier d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail de thèse. Merci pour vos conseils précieux, votre enthousiasme à toute épreuve et vos riches enseignements m'ayant permis de fournir ce travail.

A Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam, d'évaluer ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos encouragements et votre écoute pendant ces 4 années d'internat.

A Madame la Professeure Camille Taille d'avoir accepté de participer à ce jury ainsi qu'à la relecture de ce travail. Vos remarques m'ont été précieuses et je suis honorée que vous fassiez partie de ce jury.

A Monsieur le Docteur Thomas Flament pour ton énergie au quotidien, tes conseils, ta disponibilité malgré tes journées à cent à l'heure. Ta rigueur et ton efficacité resteront pour moi un modèle à suivre.

Aux collaborateurs de cette étude :

A Monsieur le Docteur Benjamin Thoreau pour tes analyses statistiques ayant permis d'aboutir à ce travail. Merci pour ta réactivité, ton soutien et le temps passé à cette étude.

A Monsieur le Docteur Laurent Portel de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail et d'avoir accepté de partager les données de votre étude.

A Madame le Docteur Maud Russier pour tes enseignements et pour m'avoir intégrée à cette étude ayant permis l'aboutissement de ce travail.

A tous les membres du CPHG d'avoir contribué à l'étude FASE ayant permis de fournir ce travail de thèse.

A l'équipe du service de pneumologie du CHRU de Tours :

Au Docteur Julie Mankikian pour ta rigueur, tes mots toujours justes et francs, ton encadrement. Je n'oublierai pas ce premier semestre où tu m'as transmis les bases de la médecine mais aussi la passion de la pneumologie.

Au Docteur Pascal Magro pour ta bienveillance, ton humanité et tes enseignements (médicaux ou non)

Au Docteur Delphine Carmier pour ta bonne humeur, tes conseils et ton investissement envers les patients qui est toujours un exemple.

Au Docteur Eric Pichon pour votre gentillesse et la transmission de votre savoir en particulier en oncologie thoracique.

Aux infirmiers, aides-soignants et secrétaires médicales de Tours pour votre bienveillance dès mes débuts. Sans vous le service ne serait pas pareil, merci pour votre énergie.

A l'équipe du service de pneumologie du CH d'Orléans m'ayant accueilli à bras ouverts lors de mon 2^e semestre et tout particulièrement : au Dr Marion Campana, au Dr Nafi Yobouet-Sanfo, au Dr Yaici et au Dr Morel.

Au service de réanimation médicale de Tours pour votre accueil et votre gentillesse lors de mon 6^e semestre puis lors de mes gardes. J'ai beaucoup appris à vos côtés, en connaissances mais aussi en confiance en moi. Merci à mon trinôme de choc, Victor et Thomas pour ce semestre.

A l'équipe du PSLV et notamment : aux Dr Anne-Cecile Henriët, Dr Hélène Verger, Dr Germain Moutaux, Dr Mathieu Cheriaux, Dr Jean-Philippe Maffre et Dr Bruno Diot pour votre confiance et votre accueil.

A la grande famille des pneumongoles :

Yan-Min, ma cointerne et amie depuis le début de notre internat. Merci pour ton soutien quotidien, tous ces moments passés ensemble à l'hôpital mais aussi en vacances (pensées pour Budapest) et en week-end.

Marion P. pour ta bonne humeur, ton énergie débordante, ta passion pour la Bretagne et nos parties de badminton.

Betsou pour ta joie de vivre, ton écoute, ton amitié et bien sûr également le badminton !

Pauline pour ton humour et tes conseils, et petite pensée pour Manu aussi.

Timothée, mon dernier CCA, merci pour ta bonne humeur et ton humour au quotidien

Camille T., ma 1ère cointerne, merci d'avoir été là à mes débuts et de m'avoir sauvée dans de nombreuses situations.

Charlotte, ma 1ère CCA, tu as su être présente et compréhensive à tout instant (même pour rebrancher un optiflow quand j'étais en panique devant ce patient en détresse respiratoire ^^)

Romaine, à moitié pneumongole quand même, ce semestre d'été avec toi fût de bons moments de rires, discussions et un peu travail tout de même !

Et tous les autres pneumongoles : Fanny, Tilia, Marion T., Marion F., Sylvie, Axelle, Alexandre, Corentin, Mélanie, Ariane, Paul, Maxime, Noémie, Marie-Charlotte, Maximilien, Oksana, Wayl.

A mes amis :

Charlotte, Lise, David, Aurélie, Charly, mes amis et soutiens depuis maintenant 10 ans. Merci d'avoir toujours été là, merci pour nos week-ends et vacances ensemble qui sont toujours des moments de déconnexion et de rire. Merci pour ces années passées à vos côtés qui je l'espère se poursuivront encore longtemps malgré nos multiples parcours.

Camille G. pour ton amitié, ta bonne humeur permanente. La Sicile avec toi, en particulier fût de supers vacances !

Mathilde, mon amie depuis le lycée (vive les cours de latin ^^), 14 ans déjà et pourtant toujours là. Merci pour ces moments passés ensemble.

A ma famille :

Mes parents, mon soutien de toujours. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir fait confiance et d'être présents à tout moment. Merci pour votre tolérance et vos encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux.

Mon frère, merci d'être là tout simplement. Je suis fier de t'avoir comme frère.

Cath, mon soutien indéfectible, merci pour tes relectures de ma thèse, pour tes traductions en anglais. Merci pour m'avoir supportée tout du long et d'avoir su me soutenir et me remotiver quand j'en avais besoin. Mais surtout merci de m'aimer, de m'accepter comme je suis et de rendre chaque jour si beau. J'espère être à tes côtés pendant encore de nombreuses années.

Table des matières

ABREVIATIONS :	14
INTRODUCTION	15
METHODES	16
ÉTUDE FASE	16
ATOPIE ET ALLERGIE	17
FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	17
SCORE ASSESS	18
ANALYSES STATISTIQUES	18
RESULTATS	19
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	19
SEVERITE DE L'ASTHME	21
VARIABLES ASSOCIEES A LA SEVERITE DE L'ASTHME	23
COMPOSANTES DU SCORE ASSESS	24
DISCUSSION	27
ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE ET SEVERITE DE L'ASTHME	27
ABSENCE D'ASSOCIATION A L'ATOPIE, A L'ALLERGIE, A L'HYPEREOSINOPHILIE	28
ROLE DU SEXE FEMININ	30
LIMITES ET FORCES DE L'ÉTUDE	30
CONCLUSION	32
REFERENCES	33
ANNEXES	36

Abréviations :

ACT : Test de Contrôle de l'Asthme

ASSESS : Asthma Severity Scoring System

BDCA : bronchodilatateurs de courte durée d'action

BDLA : bronchodilatateurs de longue durée d'action

CSI : corticostéroïdes inhalés

ERS : European Respiratory Society

FASE-CPHG : France Asthme Severe-Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux

GLI : Global Function Initiative

GINA : Global Initiative for Asthma

Echelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

IMC : Index de Masse Corporelle

MMAS-4 : Morisky Medication Adherence Scale

RGO : Reflux Gastro-oesophagien

Introduction

L'asthme est une maladie chronique fréquente qui concerne environ 300 millions de personnes dans le monde (1). En France, la prévalence de l'asthme chez l'adulte est estimée à 7,1% en 2012 (2), soit plus de 4 millions de personnes. L'asthme est une pathologie multifactorielle attribuée à des interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux, incluant l'exposition aux pneumallergènes et à des agents irritants non spécifiques tels que la fumée de tabac ou des polluants atmosphériques, ainsi que l'alimentation. Entre 5 et 10% des asthmatiques sont atteints d'asthme sévère (3). L'asthme sévère représente une forme clinique de l'asthme définie par « un asthme qui nécessite un traitement par des corticostéroïdes inhalés à forte dose plus un deuxième traitement de fond (et/ou des corticostéroïdes systémiques) pour éviter qu'il ne devienne "incontrôlé" ou qui reste "incontrôlé" malgré cette thérapie » (4).

Une meilleure compréhension des mécanismes de l'asthme pourrait participer à améliorer sa prise en charge. En particulier, les déterminants de la sévérité de l'asthme sont mal connus. Dans le présent travail, les données d'une étude transversale multicentrique française de grand effectif ont été analysées dans l'objectif d'identifier des facteurs associés à la sévérité de l'asthme.

La sévérité de l'asthme était définie par le score *Asthma Severity Scoring System* (ASSESS). Le score ASSESS permet de quantifier de façon globale la sévérité de l'asthme en intégrant le contrôle des symptômes via le score ACT (5), la survenue d'exacerbations dans les 6 derniers mois, la fonction pulmonaire appréciée par le VEMS, et la charge thérapeutique appréciée de façon analogue aux paliers de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) (6). En particulier, nous avons testé l'hypothèse que le score ASSESS était associé 1) à la sévérité de l'atopie et de l'allergie et 2) à des marqueurs d'exposition à des toxiques environnementaux.

Méthodes

Étude FASE

L'étude France Asthme Sévère-Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (FASE-CPHG) est une étude observationnelle, transversale, multicentrique, nationale ayant eu comme objectif de décrire les caractéristiques des patients âgés de 18 ans ou plus, pris en charge en consultation ambulatoire ou en hospitalisation par un service de pneumologie d'hôpitaux généraux pour un asthme sévère (7). Dans le cadre de cette étude, l'asthme sévère était défini selon les critères du GINA 2016 (8) comme un asthme non contrôlé ou partiellement contrôlé par un traitement de palier 3 (corticothérapie inhalée à dose faible soit inférieure à 500 µg/j d'équivalent bécloметasone, associée à un bronchodilatateur de longue durée d'action) à 5 (incluant une corticothérapie orale ou une biothérapie), ou contrôlé par un traitement de palier 4 (corticothérapie inhalée à dose moyenne ou haute soit 500-1000 µg/j d'équivalent bécloметasone, associée à un bronchodilatateur de longue durée d'action) ou 5. Les patients traités pour un cancer ou une hémopathie maligne ou ceux refusant de participer à l'étude n'étaient pas inclus.

Les données de l'étude FASE ont été recueillies entre mai 2016 et juin 2017 chez 1377 patients consultant un pneumologue parmi 104 services de pneumologie. Ces données portaient sur les caractéristiques sociodémographiques, la présence de facteurs déclenchant les symptômes d'asthme, les comorbidités et antécédents médicaux, les traitements, ainsi qu'un auto-questionnaire portant sur le contrôle de l'asthme et l'adhérence du patient à son traitement. En particulier, le questionnaire comportait le score ACT (*annexe 1*), le score d'observance *Morisky Medication-Taking Adherence Scale* (MMAS-4)(*annexe 2*), et la recherche de troubles anxio-dépressifs via l'échelle *Hospital Anxiety Depression* (HAD)(*annexe 3*).

L'étude a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé et a été menée conformément à la loi française et aux directives sur les études épidémiologiques et descriptives. La méthodologie de l'étude FASE a été décrite en détail (7).

Les données relatives à l'atopie et l'allergie, aux facteurs de risque d'exposition environnementale et à la sévérité de l'asthme ont été exploitées dans la présente étude. La présence d'une hyper éosinophilie supérieure à 300/mm³ ou d'une allergie médicamenteuse étaient aussi recueillies. Les patients chez qui des données manquantes interdisaient le calcul du score ASSESS ont été exclus de la présente analyse.

Atopie et allergie

L'atopie était définie par l'existence d'au moins un test cutané allergologique (prick-test) positif. Le nombre de tests cutanés positifs était considéré comme un indice de la sévérité de l'atopie. L'allergie était définie par la déclaration d'une pathologie parmi les suivantes : allergie alimentaire, dermatite atopique et rhinite chronique. Le nombre de pathologies allergiques était retenu comme un indice de sévérité de l'allergie.

Facteurs environnementaux

La présence d'animaux domestiques, le type d'habitat (urbain ou rural), un asthme aggravé par l'activité professionnelle, le statut tabagique et la quantité de tabac consommé exprimée en paquets-années, ainsi que le statut professionnel étaient retenus comme des indices d'exposition toxique. Le niveau d'études (l'obtention ou non du baccalauréat) était également recueilli.

Score ASSESS

La sévérité de l'asthme a été quantifiée par le score ASSESS (9), compris entre 0 et 20 du moins sévère au plus sévère (*tableau 2*). Le score ASSESS intègre le contrôle de l'asthme quantifié par le test de contrôle de l'asthme (5), la fonction pulmonaire quantifiée par le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur prédite par les équations GLI 2012 (10), la charge thérapeutique quantifiée par son palier GINA 2016 (6), et la présence d'exacerbations dans les 6 derniers mois. Ce score a été développé à partir des données de l'étude *Severe Asthma Research Program* (11).

Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées sous forme de médiane (écart interquartile-IQR) ou de moyenne $\pm$ écart-type selon leur distribution. Les variables discontinues ont été décrites par le nombre (n) et la proportion (%). Un modèle de régression linéaire univarié et avec ajustement a été utilisé pour identifier les caractéristiques des patients associées au score ASSESS. Ensuite, pour chaque composante du score ASSESS (score ACT, exacerbations, nombre de consultation dans les 12 derniers mois, VEMS, dose de corticoïdes inhalés, type de traitement tels que bronchodilatateur de courte durée d'action, de longue durée d'action ou corticostéroïdes inhalés, fréquence de gêne de l'asthme, d'essoufflement, de symptômes nocturnes et d'utilisation de l'inhalateur de secours les 4 dernières semaines), l'association avec les caractéristiques des patients a été recherchée par modèle de régression linéaire ou logistique en fonction du type de composante (continue ou discontinue). Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

Résultats

Caractéristiques des patients

Parmi les 1377 patients de l'étude FASE-CPHG, 429 patients ont été exclus pour cause de données manquantes empêchant le calcul du score ASSESS. L'analyse a donc porté sur 948 patients.

Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le *tableau 1*. Il y avait 592 femmes, soit 1,7 femmes pour 1 homme. L'âge était de 54 ± 16 ans. L'âge de début de l'asthme était de 27 ± 21 ans. L'IMC était de 27 ± 21 kg/m².

439 (46%) patients avaient au moins une maladie allergique. Une allergie alimentaire était déclarée chez 92 (10%) patients, une rhinite chronique par 439 (46%) patients et une dermatite par 137 (14%) patients. Parmi ces patients, le nombre moyen de pathologie allergique était de $1,41 \pm 0,63$. Des prick-tests avaient été effectués chez 694 patients (73%) dont 491 patients (51%) avaient au moins un prick-test positif. Parmi les 694 patients ayant eu des prick-tests, le nombre de tests positifs était $1,5 \pm 1,4$. Le compte sanguin d'éosinophiles était en moyenne de $447 \pm 459/\text{mm}^3$ et était supérieur à $300/\text{mm}^3$ chez 399 patients (56%). Le taux moyen d'IgE totales était de 530 ± 1046 UI/L. Des IgE spécifiques aux pneumallergènes étaient recherchées chez 352 patients (37%) et étaient présentes chez 205 patients.

Concernant l'activité professionnelle, il y avait 395 actifs (43%), 328 retraités (36%) et 196 inactifs (21%). L'asthme était déclaré aggravé par l'activité professionnelle chez 120 patients (13%). Parmi les 120 patients déclarants un asthme aggravé par l'activité professionnelle, 63 patients (52%) étaient actifs au moment de l'étude, 30 patients (25%) étaient inactifs et 25 patients (21%) étaient retraités. La profession n'était pas connue chez 91 patients (76%). Concernant le niveau d'études, 476 patients (63%) n'avaient pas le baccalauréat.

Cent-quatre patients étaient fumeurs (11%), 291 ex-fumeurs (31%) et 553 non-fumeurs (58%).

Un habitat urbain était déclaré par 465 patients (49%) et un habitat rural par 483 patients (51%).

La présence d'au moins un animal domestique était déclarée par 392 patients (41%).

Tableau 1 : description de la population

Variables	Effectif n (%)	Moyenne	Écart-type
Âge de début de l'asthme		26,9 ans	20,7
Âge à l'inclusion		54,5 ans	16
Sexe du patient :			
Femme	592 (62,5%)		
IMC (kg/m ²)		27,8	6,36
Obtention du baccalauréat	280 (29,5%)		
Statut professionnel			
Actif	395 (41,6%)		
Retraité	328 (34,6%)		
Inactif	196 (20,7%)		
Statut tabagique			
Fumeur	104 (10,1%)		
Ex-fumeur	291 (30,7%)		
Nombre de paquets-années		7,6	13,2
Atopie personnelle du patient	619 (65,3%)		
Type d'habitat			
Urbain	465 (49%)		
Semi-rural	245 (25,8%)		
Rural	238 (25,2%)		
Allergie alimentaire	92 (9,7%)		
Allergie médicamenteuse	133 (14%)		
Dermatite atopique	137 (14,4%)		
Rhinite chronique	439 (46,3%)		
Asthme aggravé par l'activité professionnelle	120 (12,6%)		

Tests cutanés positifs	491 (51,2%)		
Acariens	385 (40,6%)		
Graminées	231 (24,4%)		
Blatte	37 (3,9%)		
Chat	177 (18,7%)		
Alternaria	50 (5,3%)		
Bétulacées	72 (7,6%)		
Autres tests cutanés	141 (14,9%)		
IgE totales sériques (en UI/L)		530,29	1046,07
Nombre de dosage d'IgE spécifiques réalisé	352 (37%)		
IgE spécifiques positifs	205 (21,6%)		
Acariens	139 (14,6%)		
Graminées	75 (7,9%)		
Blatte	5 (0,5%)		
Chat	60 (6,3%)		
Alternaria	7 (0,7%)		
Bétulacées	27 (2,8%)		
Autres IgE spécifiques	72 (7,5%)		
Compte des éosinophiles sanguins (/mm ³)		447	459

IMC : index de masse corporelle

Sévérité de l'asthme

Parmi les 948 patients, 447 étaient considérés asthmatiques sévères selon les dernières recommandations de l'ERS (3), c'est-à-dire recevant au moins un traitement par corticoïde inhalé à forte dose et un bronchodilatateur de longue durée d'action ou ayant été traité plus de 6 mois sur les 12 derniers mois par corticoïdes oraux. Parmi les 501 patients restants, 412 étaient asthmatiques modérés et 89 asthmatiques légers (paliers 1 ou 2 du GINA non contrôlés)(12).

Tableau 2 : composantes du score ASSESS

Score	Nombre de points	Effectif	Pourcentage (%)
Score ACT			
ACT 23-25	0	139	14,6
ACT 20-22	1	159	16,7
ACT 17-19	2	152	16
ACT 14-16	3	171	18
ACT 11-13	4	130	13,7
ACT 8-10	5	118	12,4
ACT 5-7	6	79	8,3
Fonction pulmonaire pré-bronchodilatateur			
VEMS > 80% prédit	0	206	21,7
VEMS 70-80% prédit	1	63	6,6
VEMS 60-70% prédit	2	177	18,6
VEMS < 60% prédit	3	502	52,9
Charge thérapeutique			
Pas de traitement	0	0	0
Palier 1 : BDCA	1	0	0
Palier 2 : CSI faible dose	2	5	0,52
Palier 3 : CSI faible dose + BDLA	3	41	4,3
Palier 4 : CSI moyenne/forte dose + BDLA	4	534	56,3
Palier 5 : palier 4 + tiotropium/mepolizumab/omalizumab	5	368	38,8
CS oraux ou injectables au long cours	1	168	17,7
Biothérapie	1	267	28,1
Exacerbation ≥ 1 (sur les 6 derniers mois)			
Nécessitant CS oraux	2	443	46,7
Nécessitant CS oraux + hospitalisation	4	249	26,2

Score possible maximum	20		
------------------------	----	--	--

BDCA : bronchodilatateurs de courte durée d'action

CSI : corticostéroïdes inhalés

BDLA : bronchodilatateurs de longue durée d'action

Le score ASSESS moyen était $11,2 \pm 3,4$. Les composantes du score ASSESS sont décrites dans le *tableau 2*. Le traitement de 641 patients (68%) était une association BDLA/CSI. La dose quotidienne de corticoïdes inhalés était supérieure à 2000 µg d'équivalent béclométasone chez 110 patients (12%) ; 168 patients (18%) avaient une corticothérapie orale au long cours, 499 (53%) un anti-leucotriène. L'omalizumab était reçu par 266 patients (28%) et 10 patients (0,01%) recevaient une autre biothérapie. Au cours des 12 derniers mois, le nombre moyen d'exacerbation ayant nécessité une corticothérapie orale ou une augmentation de dose de CSI était de $2,6 \pm 3,2$ et le nombre d'hospitalisations de $0,53 \pm 1,4$. Le VEMS moyen était de $68 \pm 20\%$ de la valeur prédite. Le VEMS était inférieur à 80% de la valeur prédite chez 340 patients (36%).

Variables associées à la sévérité de l'asthme

L'annexe 4 résume les associations bivariées observées entre le score ASSESS et les caractéristiques des patients. Les analyses bivariées retrouvaient une association significative entre le score ASSESS et le sexe féminin, l'âge, le tabagisme, l'absence de baccalauréat, les statuts professionnels inactif et retraité, l'aggravation de l'asthme par l'activité professionnelle, l'habitat urbain, et la présence d'animaux domestiques. Il n'y avait pas d'association significative entre le score ASSESS et l'IMC, le nombre de prick-tests positifs, les allergies alimentaires, la dermatite atopique et la rhinite chronique. Il n'y avait pas d'association avec les allergies médicamenteuses ni l'éosinophilie.

Le *tableau 3* résume les variables associées au score ASSESS en analyse multivariée. Les variables associées significativement à un score ASSESS plus élevé étaient le sexe féminin (coef = 0,85, p = 0,001), le tabagisme exprimé en paquets-années (coef = 0,03 par unité, p = 0,006), l'absence de baccalauréat (coef = 0,90, p = 0,001), le statut professionnel inactif (coef = 0,87, p = 0,006), la déclaration d'un asthme aggravé par l'activité professionnelle (coef = 0,82, p = 0,022), et l'habitat urbain (coef = 1,16, p <0,001).

Il n'y avait pas d'association avec l'âge et la présence d'animaux domestiques. De façon notable, il n'y avait pas d'association entre le score ASSESS et la présence de prick-test positifs et le nombre de pathologies allergiques. Il n'y avait pas non plus d'association avec le taux d'éosinophiles sanguins.

Tableau 3. Variables associées au score ASSESS en analyse multivariée. Un coefficient positif témoigne d'une corrélation positive entre les variables.

Variables	Coefficient (IC 95%)	p
Sexe féminin	0,85 (0,36 – 1,35)	0,001
Tabagisme (par paquets-années)	0,03 (0,01 – 0,05)	0,006
Absence de baccalauréat	0,90 (0,39 – 1,41)	0,001
Statut professionnel inactif	0,87 (0,25 – 1,49)	0,006
Asthme aggravé par l'activité professionnelle	0,82 (0,12 – 1,53)	0,022
Habitat urbain	1,16 (0,68 – 1,63)	<0,001

Composantes du score ASSESS

Le *tableau 4* résume les variables associées aux composantes du score ASSESS (score ACT, VEMS, nombre d'exacerbations, fréquence de gêne et utilisation d'inhalateur de secours sur les 4 dernières semaines) en analyse multivariée.

Tableau 4. Variables associées aux composantes du score ASSESS en analyse multivariée.

Composantes	Variables	Coefficient (IC 95%)	p
Score ACT	Femmes	0,47 (0,22 – 0,72)	<0,001
	Nombre de paquets-années	0,01 (0,00 – 0,02)	0,004
	Statut professionnel inactif	0,44 (0,12 – 0,75)	0,006
	Asthme aggravé par l'activité professionnelle	0,53 (0,17 – 0,88)	0,004
	Habitat urbain	0,39 (0,16 – 0,63)	0,001
VEMS (du plus faible au plus élevé)	Nombre de paquets-années	1,01 (1,00 – 1,02)	0,019
	Baccalauréat	1,93 (1,45 – 2,57)	<0,001
	Statut professionnel		
	Inactif vs actif	1,53 (1,08 – 2,17)	0,017
	Retraité vs actif	1,62 (1,19 – 2,21)	0,002
	Habitat urbain	1,41 (1,08 – 1,83)	0,011
Nombre d'exacerbations	Femmes	0,58 (0,09 – 1,1)	0,021
	Nombre de paquets-années	0,02 (0,00 – 0,04)	0,016
	Statut professionnel inactif	0,74 (0,12 – 1,4)	0,020
	Habitat urbain	0,59 (0,12 – 1,1)	0,014
Nombre de consultations/12 mois	Femmes	0,52 (0,02 – 1,0)	0,04
	Nombre de paquets-années	0,03 (0,01 – 0,04)	0,009
	Statut professionnel inactif	0,64 (0,02 – 1,3)	0,044
Fréquence de gêne/4 dernières semaines	Femmes	1,74 (1,32 – 2,3)	<0,001
	Statut professionnel		
	Inactif vs actif	1,55 (1,1 – 2,18)	0,013

	Retraité vs actif	1,37 (1,01 – 1,85)	0,044
	Asthme aggravé par l'activité professionnelle	1,78 (1,21 – 2,63)	0,004
	Habitat urbain	1,66 (1,28 – 2,16)	<0,001
Symptômes nocturnes/4 dernières semaines	Femmes	1,54 (1,17 – 2,04)	0,002
	Baccalauréat	1,46 (1,1 – 1,95)	0,010
	Habitat urbain	1,70 (1,31 – 2,21)	<0,001
Inhalateur de secours/4 dernières semaines	Femmes	1,39 (1,06 – 1,83)	0,019
	Habitat urbain	1,73 (1,34 – 2,24)	<0,001

Discussion

Le principal résultat de cette étude était la forte association entre la sévérité de l'asthme et des marqueurs d'exposition environnementale. A l'opposé, il n'a pas été observé d'association entre la sévérité de l'asthme et l'atopie ou l'allergie. La sévérité de l'asthme était par ailleurs associée au sexe féminin.

Association entre exposition environnementale et sévérité de l'asthme

Plusieurs variables décrivant directement une exposition ou représentant un marqueur de risque d'exposition étaient associées de façon indépendante au score ASSESS. Le **tabagisme** est reconnu comme favorisant les exacerbations d'asthme et un moins bon contrôle (13,14). Dans la présente étude, l'association du tabagisme au score ASSESS semblait portée par son association au score ACT, au nombre d'exacerbations et à la diminution du VEMS. Ces résultats suggèrent que le tabagisme est un facteur de sévérité de l'asthme. Le tabagisme est un trait modifiable et accessible à une intervention thérapeutique. Le sevrage tabagique est une priorité chez les fumeurs asthmatiques. Les fumeurs asthmatiques ont plus souvent un profil neutrophile et il a été montré une réponse aux corticoïdes oraux ou inhalés inférieure à celle des non-fumeurs (14,15).

Des marqueurs indirects d'exposition environnementale étaient associés à la sévérité de l'asthme. Les patients déclarant un **habitat urbain** avaient un score ASSESS plus élevé du fait d'un score ACT diminué, d'un VEMS plus bas et des exacerbations plus fréquentes. Une association entre l'habitat urbain et le mauvais contrôle de l'asthme a déjà été rapportée par plusieurs équipes (16–18). Il est connu que la morbidité due à l'asthme est plus élevée chez les urbains par rapport aux ruraux (19). Les mécanismes de cette association restent à préciser. L'habitat urbain est le lieu d'une pollution extérieure plus importante, celle-ci pouvant déclencher des exacerbations (17). Une méta-analyse conduite par Orellano et al. en 2017 a mis

en évidence une association entre les principaux polluants atmosphériques (dioxyde d'azote, particules, monoxyde de carbone) et les exacerbations modérées ou sévères de l'asthme, leurs sources principales étant les transports, la production d'électricité et l'utilisation de combustibles fossiles en milieu urbain (20). D'autres mécanismes pourraient être évoqués comme l'impact d'un mode de vie urbain, notamment nutritionnel, ou des caractéristiques intrinsèques des populations urbaines.

L'association entre la déclaration d'un asthme aggravé par **l'activité professionnelle** semblait portée par le lien entre ce marqueur et un moindre contrôle de l'asthme. Le mécanisme de cette association reste à préciser. Les données de l'étude FASE ne permettent pas de préciser si la perte de contrôle de l'asthme était secondaire à l'exposition à un produit sensibilisant ou irritant chez ces patients (21). L'association entre **l'absence de baccalauréat** et la sévérité de l'asthme reproduit celle, déjà publiée, d'un moins bon contrôle de l'asthme (22) et un risque d'exacerbation plus élevé (23) chez des asthmatiques peu diplômés. Une hypothèse pour expliquer l'association entre l'absence de baccalauréat et la sévérité de l'asthme est la probabilité plus grande d'être soumis à une exposition professionnelle chez ces patients, par rapport aux patients ayant suivi des études supérieures.

Absence d'association à l'atopie, à l'allergie, à l'hyperéosinophilie

Un résultat intrigant de cette étude est l'absence de relation entre la sévérité de l'atopie ou de l'allergie et celle de l'asthme, malgré la forte prévalence de l'atopie et de l'allergie dans la population à l'étude. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature qui suggèrent que l'atopie et l'allergie joueraient probablement un rôle étiologique dans le développement d'un asthme, mais ne seraient pas des facteurs de mauvais contrôle une fois la pathologie installée, du moins chez l'adulte. Del Giacco et al. (24) montrent qu'une sensibilisation précoce est associée au développement d'un asthme sévère à l'âge adulte, expliquant ainsi la forte

prévalence de prick-tests positifs dans cette catégorie d'asthmatiques. Par ailleurs, Porsbjerg et al. montrent que l'allergie semble jouer un rôle moins important dans l'asthme sévère que dans l'asthme léger. Malgré une sensibilisation aux aéroallergènes fréquente, les symptômes ne sont pas forcément aggravés par l'exposition à ces allergènes (25) chez les patients atteints d'asthme sévère, au contraire des patients atteints d'asthme léger. Il est possible que la variation des symptômes liée à l'exposition à l'allergène ne soit pas détectable chez ces patients.

L'absence de relation observée entre la sévérité de l'asthme et l'atopie ne semble pas pouvoir être expliquée par les particularités de la population. En particulier, le taux de sensibilisation observée dans notre population (51,2% de patients avec au moins un prick-test positif) était proche de ce qui a pu être observé dans d'autres cohortes d'asthmatiques sévères. Moore et al. (26) retrouvaient dans une cohorte de 204 asthmatiques sévères, 71% de patients avec au moins un prick-test positif. Dans la cohorte de Kirenga et al., 63% des patients considérés comme asthmatiques persistants sévères avaient au moins un prick-test positif (27). Dans l'étude ENFUMOSA regroupant 321 patients asthmatiques européens dont 163 asthmatiques sévères, 60% des asthmatiques sévères avaient au moins un prick-test positif (28).

Par ailleurs, dans cette dernière étude, la moyenne du taux d'éosinophilie sanguine était de 440/mm³ chez les patients asthmatiques sévères. Dans une étude portant sur 4990 asthmatiques sévères, 48,5% des patients avaient une hyperéosinophilie supérieure à 300/mm³ (29). Il n'est pas exclu que l'absence d'association observée entre le score ASSESS et l'éosinophilie sanguine soit en rapport avec un biais de mesure lié aux traitements susceptibles de réduire le compte d'éosinophiles sanguins. L'échantillon étant composé en majorité de patients asthmatiques sévères, ils étaient plus susceptibles de recevoir des corticoïdes oraux. De fait, 168 (18%) recevaient une corticothérapie orale au long cours. L'étude s'étant déroulée en 2016 et 2017, peu de patients étaient traités par une biothérapie ciblant l'interleukine-5 ou son récepteur.

Rôle du sexe féminin

Enfin, le score ASSESS était plus élevé chez les **femmes** que chez les hommes. Cette association était en rapport avec un score ACT diminué et un plus grand nombre d'exacerbations. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature (30). A l'âge adulte, la prévalence de l'asthme y compris sévère est supérieure chez les femmes par rapport aux hommes (31,32), et le risque d'hospitalisation pour asthme aigu est supérieur (33). Dans les essais thérapeutiques récents consacrés à l'asthme sévère, les femmes représentent 60% des inclusions (34). Les mécanismes expliquant la plus grande sévérité de la maladie chez les femmes atteintes d'asthme sévère sont mal compris. Il est évoqué une action inhibitrice des androgènes sur le système immunitaire (35,36). Il a aussi été émis l'hypothèse que les hormones ovariennes et en particulier les œstrogènes augmenteraient l'inflammation des voies aériennes et il a été montré une association négative du VEMS avec le taux d'œstrogène sanguin (37). Les œstrogènes et la progestérone réguleraient également la contractilité du muscle lisse bronchique et la production de mucus dans les voies aériennes (36). La présente étude renforce l'hypothèse d'un rôle du sexe féminin dans la sévérité de l'asthme, indépendamment de facteurs environnementaux. Parmi les 120 asthmatiques aggravés par l'activité professionnelle, 63 étaient des femmes.

Limites et forces de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites. Son caractère transversal et déclaratif pour certains critères a entraîné un nombre important de données manquantes ainsi que des biais déclaratifs. Il n'y a pas de données concernant les revenus du ménage, le type d'habitat ou la nature de l'activité professionnelle. La recherche d'IgE spécifique n'ayant été documentée que chez 37% des patients, l'atopie n'a été définie que sur la base des prick-tests. Une limite importante d'une étude transversale est que la nature des associations observées n'est pas explicite. En particulier,

la présence d'une association entre un marqueur et la sévérité de l'asthme n'implique pas de relation de causalité entre les deux.

La principale force de l'étude est l'utilisation du score ASSESS, qui permet d'évaluer la sévérité de l'asthme de manière globale. Notre observation que l'ensemble des composantes du score ASSESS étaient associées aux caractéristiques des patients indique que l'utilisation isolée de scores de contrôle ou du nombre d'exacerbation ne serait pas suffisante pour évaluer la sévérité d'un asthme ou sa réponse au traitement. Dans une approche observationnelle, telle que conduite dans notre étude, le score ASSESS peut permettre d'identifier des marqueurs de sévérité de l'asthme.

Une autre force de l'étude est le nombre important de sujets inclus (948 asthmatiques dont 447 asthmatiques sévères) et son caractère multicentrique. De nombreuses variables ont été collectées permettant une meilleure connaissance des caractéristiques des asthmatiques sévères. Les caractéristiques des patients étaient comparables aux données de la littérature. Wang et al. (29) publient en 2020 dans Chest une étude portant sur 4990 asthmatiques sévères (GINA 5 ou incontrôlés sous traitement GINA 4), on retrouve un âge moyen de 55 ans contre 56 ans dans notre cohorte, un âge de début de l'asthme de 30 ans contre 26 ans chez nos patients, et il y avait 59% de femmes contre 62% dans notre étude. Le nombre moyen d'exacerbation était de 1,7 contre 2,57 dans la présente étude.

Conclusion

Dans cette étude transversale conduite chez 948 adultes atteints d'asthme principalement modéré à sévère, le tabagisme, l'habitat urbain et la notion d'une aggravation par l'activité professionnelle étaient des marqueurs modifiables associés à la sévérité de l'asthme évaluée par le score ASSESS. Dans le cadre d'études longitudinales, le score ASSESS pourrait représenter un critère de jugement pour évaluer l'impact d'interventions visant à modifier la sévérité de l'asthme.

Références

1. Idzko M, Hartl S, Lamprecht B, Reisinger M, Löffler-Ragg J, Rauter M, et al. New insights from GINA 2019/2020-Focus on early anti-inflammatory therapy. *Wien Klin Wochenschr.* nov 2021;133(21-22):1215-20.
2. <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/198-l-enquete-sante-et-protection-sociale-esps-2012-premiers-resultats.pdf>.
3. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. The Burden of Severe Asthma in France: A Case-Control Study Using a Medical Claims Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2019;7(5):1477-87.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* févr 2014;43(2):343-73.
5. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2004;113(1):59-65.
6. Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med.* 31 août 2020;87(9):569-75.
7. Portel L, Parrat E, Nocent-Ejnaini C, Mangiapan G, Prud'homme A, Oster JP, et al. FASE-CPHG study: a panoramic snapshot of difficult-to-treat, severe asthma in French nonacademic hospitals. *ERJ Open Res.* oct 2019;5(4):00069-2019.
8. 2016-GINA.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2016-GINA.pdf>
9. Fitzpatrick AM, Szeffler SJ, Mauger DT, Phillips BR, Denlinger LC, Moore WC, et al. Development and initial validation of the Asthma Severity Scoring System (ASSESS). *J Allergy Clin Immunol.* janv 2020;145(1):127-39.
10. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
11. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC, et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mars 2018;6(2):545-554.e4.
12. Raherison C, Deschildre A, Garcia G, Girodet PO, Taillé C, Chenivesse C, et al. [Management of mild asthma in 2019-2020: What about new international therapeutic proposals (GINA 2019)?]. *Rev Mal Respir.* mai 2020;37(5):427-32.

13. Fernández de Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Urquiza C, Guzmán-Guillén KA, Velázquez-Sámano G. [Risk factors for uncontrolled asthma in adults]. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. mars 2019;66(1):65-75.
14. Ioachimescu OC, Desai NS. Nonallergic Triggers and Comorbidities in Asthma Exacerbations and Disease Severity. *Clin Chest Med.* mars 2019;40(1):71-85.
15. Gautier C, Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J Asthma Allergy.* 2017;10:47-56.
16. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* oct 2015;15(5):397-401.
17. O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, Kattan M, Mitchell H, Crain EF, et al. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2008;121(5):1133-1139.e1.
18. Poowuttikul P, Saini S, Seth D. Inner-City Asthma in Children. *Clin Rev Allergy Immunol.* avr 2019;56(2):248-68.
19. Jie Y, Isa ZM, Jie X, Ju ZL, Ismail NH. Urban vs. rural factors that affect adult asthma. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2013;226:33-63.
20. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS ONE.* 20 mars 2017;12(3):e0174050.
21. Occupational asthma - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521110/>
22. Dumas O, Bédard A, Marbac M, Sedki M, Temam S, Chanoine S, et al. Household Cleaning and Poor Asthma Control Among Elderly Women. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2021;9(6):2358-2365.e4.
23. Keet CA, McCormack MC, Pollack CE, Peng RD, McGowan E, Matsui EC. Neighborhood poverty, urban residence, race/ethnicity, and asthma: Rethinking the inner-city asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2015;135(3):655-62.
24. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy.* févr 2017;72(2):207-20.
25. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirol Carlton Vic.* mai 2017;22(4):651-61.
26. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 2007;119(2):405-13.

27. Kirenga B, Chakaya J, Yimer G, Nyale G, Haile T, Muttamba W, et al. Phenotypic characteristics and asthma severity in an East African cohort of adults and adolescents with asthma: findings from the African severe asthma project. *BMJ Open Respir Res.* 12 févr 2020;7(1):e000484.
28. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* sept 2003;22(3):470-7.
29. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest.* avr 2020;157(4):790-804.
30. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* mars 2017;17(3):19.
31. Baldaçara RP de C, Silva I. Association between asthma and female sex hormones. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* févr 2017;135(1):4-14.
32. McCallister JW, Mastronarde JG. Sex differences in asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* déc 2008;45(10):853-61.
33. Trawick DR, Holm C, Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma : a 10-year retrospective study at Yale-New Haven Hospital. *Chest.* janv 2001;119(1):115-9.
34. Ciudad-Gutiérrez P, Fernández-Rubio B, Guisado-Gil AB. Gender bias in clinical trials of biological agents for severe asthma: A systematic review. *PloS One.* 2021;16(9):e0257765.
35. Laffont S, Blanquart E, Guéry JC. Sex Differences in Asthma: A Key Role of Androgen-Signaling in Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Front Immunol.* 2017;8:1069.
36. Laffont S, Blanquart E, Guéry JC. [Sex-bias in allergic asthma: androgens and group 2 innate lymphoid cells]. *Med Sci MS.* mars 2018;34(3):247-52.
37. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:2997.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire sur le contrôle de l'asthme

Questionnaire 1

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?

☐₁ Tout le temps
☐₂ La plupart du temps
☐₃ Quelquefois
☐₄ Rarement
☐₅ Jamais

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e)

☐₁ Plus de 1 fois/jour
☐₂ Une fois/jour
☐₃ 3 à 6 fois/semaine
☐₄ 1 à 2 fois/semaine
☐₅ Jamais

Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(s) pendant la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

☐₁ Plus de 4 nuits/semaine
☐₂ 2 à 3 nuits/semaine
☐₃ 1 nuit/semaine
☐₄ 1 à 2 fois en tout
☐₅ Jamais

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol) ?

☐₁ Plus de 3 fois/jour
☐₂ 1 à 2 fois/jour
☐₃ 2 à 3 fois/semaine
☐₄ 1 fois/semaine
☐₅ Jamais

Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?

☐₁ Pas du tout contrôlé
☐₂ Très peu contrôlé
☐₃ Un peu contrôlé
☐₄ Bien contrôlé
☐₅ Totalement contrôlé

Annexe 2. Questionnaire MMAS-4

Questionnaire 2

	Oui	Non
Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?	☐ ₁	☐ ₀
Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement ?	☐ ₁	☐ ₀
Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement ?	☐ ₁	☐ ₀
Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement, arrêtez-vous parfois de le prendre ?	☐ ₁	☐ ₀

Annexe 3. Questionnaire HAD

Score inférieur à 7 : absence de symptomatologie anxieuse ou dépressive, entre 8 et 10 : douteux, supérieur à 11 : symptomatologie certaine

Questionnaire 3

Je me sens tendu ou énervé

- ☐₀ Jamais
- ☐₁ De temps en temps
- ☐₂ Souvent
- ☐₃ La plupart du temps

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- ☐₀ Pas du tout
- ☐₁ Un peu mais cela ne m'inquiète pas
- ☐₂ Oui, mais ce n'est pas trop grave
- ☐₃ Oui, très nettement

Je me fais du souci

- ☐₀ Très occasionnellement
- ☐₁ Occasionnellement
- ☐₂ Assez souvent
- ☐₃ Très souvent

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté

- ☐₀ Oui, quoi qu'il arrive
- ☐₁ Oui, en général
- ☐₂ Rarement
- ☐₃ Jamais

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- ☐₀ Jamais
- ☐₁ Parfois
- ☐₂ Assez souvent
- ☐₃ Très souvent

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- ☐₀ Pas du tout
- ☐₁ Pas tellement
- ☐₂ Un peu
- ☐₃ Oui, c'est tout à fait le cas

J'éprouve des sensations soudaines de panique

- ☐₀ Jamais
- ☐₁ Pas très souvent
- ☐₂ Assez souvent
- ☐₃ Vraiment très souvent

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- ☐₀ Oui, tout autant
- ☐₁ Pas autant
- ☐₂ Un peu seulement
- ☐₃ Presque plus

Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- ☐₀ Autant que par le passé
- ☐₁ Plus autant qu'avant
- ☐₂ Vraiment moins qu'avant
- ☐₃ Plus du tout

Je suis de bonne humeur

- ☐₀ La plupart du temps
- ☐₁ Assez souvent
- ☐₂ Rarement
- ☐₃ Jamais

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- ☐₀ Jamais
- ☐₁ Parfois
- ☐₂ Très souvent
- ☐₃ Presque toujours

Je me m'intéresse plus à mon apparence

- ☐₀ J'y prête autant d'attention que par le passé
- ☐₁ Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
- ☐₂ Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais
- ☐₃ Plus du tout

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- ☐₀ Autant qu'avant
- ☐₁ Un peu moins qu'avant
- ☐₂ Bien moins qu'avant
- ☐₃ Presque jamais

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision

- ☐₀ Souvent
- ☐₁ Parfois
- ☐₂ Rarement
- ☐₃ Très rarement

Annexe 4. Associations entre les caractéristiques des patients et le score ASSESS. Analyse univariée.

Variable	Coefficient	p
Homme	-0,52	0,0232
Age (années)	0,01	0,0965
Nombre de paquets-années	0,03	<0,0001
Statut professionnel		
Inactif	1,26	<0,0001
Retraité	0,47	0,059
Asthme aggravé par l'activité professionnelle	0,66	0,04
Baccalauréat	-1,04	<0,0001
Animaux domestiques	-0,44	0,04
Acariens dans l'environnement	2,31	0,03
Habitat		
Urbain	0,65	0,01
Rural	-0,37	0,22
Syndrome d'apnées du sommeil	1,004	0,0041
Emphysème sur TDM	1,88	<0,0001
Éosinophiles sanguins > 300/mm ³	0,30	0,244
Ancienneté de l'asthme (années)	0,0128	0,037
Maladie allergique ≥3	-0,39	0,931
Prick test positif	-0,06	0,832
Traitement anti RGO	1,81	<0,0001

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large initial 'U' followed by a series of loops and a final horizontal stroke.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

CHEVEREAU-CHOQUET Marie 40 pages – 5 tableaux

Résumé :

Introduction. L'asthme est une maladie chronique multifactorielle, qui est sévère chez 5 à 10% des patients. Les déterminants de la sévérité de l'asthme sont mal compris. Nous avons testé l'hypothèse que la sévérité de l'asthme était associée 1) à l'atopie et l'allergie et 2) à des marqueurs d'exposition à des toxiques environnementaux.

Méthodes. Les données de l'étude transversale, observationnelle, multicentrique FASE-CPHG ont été analysées dans l'objectif d'identifier des marqueurs associés à la sévérité de l'asthme. La sévérité était définie par le score ASSESS, qui intègre le contrôle des symptômes, les exacerbations, le VEMS et la charge thérapeutique. Des analyses bivariées et multivariées ont été utilisées pour identifier les caractéristiques des patients associées au score ASSESS.

Résultats. L'analyse a porté sur 948 patients asthmatiques dont 592 femmes. Le score ASSESS moyen était de 11,2 sur 20. 491 patients avaient au moins un prick-test positif et 439 avaient au moins une maladie parmi dermatite atopique, rhinite chronique et allergie alimentaire. Les caractéristiques associées à un score ASSESS plus élevé étaient le sexe féminin, le tabagisme, l'absence de baccalauréat, le statut professionnel inactif, l'aggravation de l'asthme par l'activité professionnelle et l'habitat urbain. Il n'y avait pas d'association entre le score ASSESS et l'existence de maladies allergiques, l'atopie et le taux d'éosinophiles sanguins.

Conclusion. Bien que fréquentes dans la population à l'étude, l'atopie et l'allergie n'étaient pas associées à la sévérité de l'asthme quantifiée par le score ASSESS. Le tabagisme, l'habitat urbain et une dimension professionnelle étaient des marqueurs de sévérité de l'asthme accessibles à une intervention.

Mots clés : asthme, sévère, ASSESS, environnement, allergie

Jury :

Président du Jury :	Professeur Patrice DIOT
Directeur de thèse :	Professeur Laurent PLANTIER
Membres du Jury :	Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
	Professeur Camille TAILLE
	Docteur Thomas FLAMENT

Date de soutenance : 02/09/2022