



HAL
open science

Évolution de l'asthme vers le recouvrement asthme-BPCO : approche pharmaco-épidémiologique dans une population de femmes âgées

Clarisse Marchal

► **To cite this version:**

Clarisse Marchal. Évolution de l'asthme vers le recouvrement asthme-BPCO : approche pharmaco-épidémiologique dans une population de femmes âgées. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01958813

HAL Id: dumas-01958813

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01958813>

Submitted on 3 Jan 2019

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2018

**EVOLUTION DE L'ASTHME VERS LE RECOUVREMENT ASTHME-
BPCO : APPROCHE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE DANS UNE
POPULATION DE FEMMES AGEES**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Clarisse Marchal

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 02/02/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pierrick Bedouch, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Membres :

M. Christophe Pison, Pneumologue, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Mme Valérie Siroux, Epidémiologiste, Chargée de Recherche (co-directrice de thèse)

M. Sébastien Chanoine, Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire (co-directeur de thèse)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

| STATUT | NOM | PRENOM | DEPARTEMENT* | LABORATOIRE |
|-----------------------|--------------------|-----------|--------------|--------------------------------------|
| MCU | ALDEBERT | Delphine | D4 | LAPM - UMR CNRS 5163 |
| PU-PH | ALLENET | Benoit | D5 | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| PU | BAKRI | Aziz | D5 | TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 |
| MCU | BATANDIER | Cécile | D1 | LBFA - INSERM U1055 |
| MCU-PH | BEDOUCHE | Pierrick | D5 | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| MCU | BELAIDI-CORSAT | Elise | D5 | HP2 - INSERM U1042 |
| MAST | BELLET | Béatrice | D5 | - |
| ATER | BOUCHERLE | Benjamin | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | BOUMENDJEL | Ahcène | D3 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | BOURDIER | Guillaume | D5 | |
| MCU | BOURGOIN | Sandrine | D1 | IAB - CRI INSERM UJF U823 |
| MCU | BRETON | Jean | D1 | L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF |
| MCU | BRIANCON-MARJOLLET | Anne | D5 | HP2 - INSERM U1042 |
| MCU | BUDAYOVA SPANO | Monika | D4 | IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF |
| PU | BURMEISTER | Wim | D4 | UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS |
| MCU-PH | BUSSER | Benoit | D1 | IAB - CRI INSERM UJF U823 |
| Professeur Emérite | CALOP | Jean | D5 | - |
| MCU | CAVAILLES | Pierre | D1 | LAPM – UMR 5163 CNRS UJF |
| AHU | CHANOINE | Sébastien | D5 | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| MCU | CHOISNARD | Luc | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| AHU | CHOVELON | Benoit | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU-PH | CORNET | Murielle | D4 | THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF |
| PU-PH | DANEL | Vincent | D5 | SMUR SAMU |
| PU | DECOUT | Jean-Luc | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | DELETRAZ- DELPORTE | Martine | D5 | Equipe SIS -EAM 4128 UCB |
| MCU | DEMEILLIERS | Christine | D1 | LBFA - INSERM U1055 |

| STATUT | NOM | PRENOM | DEPARTEMENT* | LABORATOIRE |
|------------------------|-------------------|---------------|--------------|----------------------------------|
| PU | DROUET | Christian | D4 | AGIM - CNRS 3405 |
| PU | DROUET | Emmanuel | D4 | UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| MCU | DURMORT - MEUNIER | Claire | D1 | I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS |
| PU-PH | FAURE | Patrice | D1 | HP2- INSERM U1042 |
| PRCE | FITE | Andrée | D6 | - |
| AHU | GARNAUD | Cécile | D4 | LAPM - UMR CNRS 5163 |
| PRAG | GAUCHARD | Pierre-Alexis | D3 | - |
| MCU-PH | GERMI | Raphaëlle | D4 | UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| MCU | GEZE | Annabelle | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | GILLY | Catherine | D3 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | GODIN-RIBUOT | Diane | D5 | HP2- INSERM U1042 |
| PRCE | GOUBIER MATHYS | Laurence | D6 | - |
| Professeure Émérite | GRILLOT | Renée | D4 | - |
| MCU | GROSSET | Catherine | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | GUIEU | Valérie | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | HININGER-FAVIER | Isabelle | D1 | LBFA - Inserm U1055 |
| MCU | JOYEUX-FAURE | Marie | D5 | HP2- INSERM U1042 |
| MCU | KHALEF | Nawel | D5 | TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 |
| ATER | KOTZKI | Sylvain | D5 | HP2- INSERM U1042 |
| MCU | KRIVOBOK | Serge | D3 | LCBM, IRTSV CEA |
| PU | LENORMAND | Jean Luc | D1 | THEREX, TIMC-IMAG |
| DCE | LUNVEN | Laurent | | |
| DCE | MARILLIER | Mathieu | | |
| PU | MARTIN | Donald | D1 | TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS |
| MCU | MELO DE LIMA | Christelle | D4 | L.E.C.A – UMR CNRS 5553 |
| PU | MOINARD | Christophe | | LBFA - Inserm U1055 |
| DCE | MONTEMAGNO | Christopher | | |
| PU-PH | MOSSUZ | Pascal | D4 | THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCU | MOUHAMADOU | Bello | D3 | L.E.C.A – UMR CNRS 5553 |
| DCE | MOULIN | Sophie | | |
| DCE | NGUYEN | Kim-Anh | | |
| MCU | NICOLLE | Edwige | D3 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | OUKACINE | Farid | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | PERES | Basile | D3 | DPM- UJF/CNRS UMR 5063 |

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

| STATUT | NOM | PRENOM | DEPARTEMENT* | LABORATOIRE |
|------------------------|--------------|-------------|--------------|--|
| DCE | PERONNE | Lauralie | | |
| DCE | PETIT | Pascal | | |
| MCU | PEUCHMAUR | Marine | D3 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | PEYRIN | Éric | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | RACHIDI | Walid | D1 | L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF |
| MCU | RAVELET | Corinne | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | RIBUOT | Christophe | D5 | HP2- INSERM U1042 |
| PAST | RIEU | Isabelle | D5 | - |
| Professeure Émérite | ROUSSEL | Anne -Marie | D1 | - |
| PU-PH | SEVE | Michel | D1 | CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot |
| MCU | SOUARD | Florence | D3 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| ATER | TAHMASEBI | Faezeh | | TIMC-IMAG |
| MCU | TARBOURIECH | Nicolas | D4 | UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| DCE | TODOROV | Zlatomir | | |
| DCE | TRABOULSI | Wael | | - |
| PAST | TROUILLER | Patrice | D5 | - |
| DCE | VACHEZ | Yvan | | |
| MCU | VANHAVERBEKE | Cécile | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | VERNET | Céline | | |
| DCE | VRAGNIAU | Charles | | |
| PU | WOUESSIDJEWE | Denis | D2 | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 JR : Jean Roget
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
 D2 : Département « Bases Physicochimiques de Médicament »
 D3 : Département « Origine, Obtenction et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
 D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
 D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
 D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

Remerciements

Au président de mon jury de thèse, Mr Pierrick Bedouch, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse,
Pour vos enseignements tout au long de mon cursus universitaire,
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A mes deux co-directeurs de thèse, Mme Valérie Siroux, Epidémiologiste, Chargée de Recherche et Mr Sébastien Chanoine, Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir proposé ce sujet très intéressant,
Pour votre encadrement bienveillant : vos conseils avisés et votre rigueur au cours de ces nombreuses relectures m'ont beaucoup enrichie,
Pour votre sympathie, votre implication et votre disponibilité,
Je vous suis extrêmement reconnaissante.

A Mr Christophe Pison, Pneumologue, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mr Rémy Slama, Epidémiologiste, Directeur de recherche

Pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer un stage au sein de votre équipe, me permettant de réaliser cette étude, veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A l'ensemble de l'équipe 12 de l'Institute for Advanced Biosciences (IAB),

Un grand merci pour votre accueil chaleureux, votre bonne humeur, votre aide et vos petit-déjeuner hebdomadaires très sympathiques. Je remercie particulièrement Anna, Céline, Dorothy et Ian avec qui j'ai partagé mon bureau avec beaucoup de plaisir.

A l'équipe E3N (Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault, Gianluca Severi, Agnès Fournier) et à l'équipe asthma-E3N (Raphaëlle Varraso, Sofia Temam),

Pour m'avoir permis d'accéder aux données et pour avoir pris le temps de répondre à mes questions, veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.
Je souhaite également remercier l'ensemble des femmes qui ont répondu à tous ces questionnaires depuis 1990.

A celles avec qui j'ai partagé ces belles années de FAC : Pauline, Mathilde, Lucile, Joséphine, Marie, Astrid, Sandy

Merci pour avoir rendu mémorable ces années passées à vos côtés et pour votre soutien. Que cette belle amitié perdure malgré nos nouvelles vies de femmes actives !

A tous les co-masters bordelais,

Merci pour cette année mémorable à vos côtés remplie de bonne humeur et de solidarité. Nous avons vécu d'excellents moments, que l'on continuera à partager je l'espère !

A ma famille,

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années qui m'ont permis d'arriver où j'en suis aujourd'hui, un merci infini. J'espère vous rendre fiers.

A Philippe,

Pour ta patience incroyable et ta compréhension,
Pour ton aide et ton soutien quotidien,
Pour le bonheur que tu m'apportes,
Du fond du cœur un immense merci.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements | 5 |
| Table des matières | 7 |
| Liste des tableaux | 9 |
| Liste des figures | 9 |
| Abbréviations | 10 |
| Introduction | 11 |
| Revue de la littérature | 12 |
| 1. L'asthme | 12 |
| 1.1. Définition clinique | 12 |
| 1.2. Epidémiologie de l'asthme | 12 |
| 1.3. Physiopathologie de l'asthme | 18 |
| 1.4. Prise en charge de l'asthme | 20 |
| 1.5. L'hétérogénéité phénotypique de l'asthme | 29 |
| 1.6. L'asthme de la personne âgée | 32 |
| 2. Le chevauchement Asthme-BPCO | 34 |
| 2.1. Différences asthme et BPCO | 34 |
| 2.2. Définition clinique du chevauchement Asthme-BPCO | 35 |
| 2.3. Stratégie thérapeutique de l'ACO | 36 |
| 2.4. Étude de l'ACO : Méthodologie et données de la littérature | 37 |
| 3. La pharmaco-épidémiologie : définition et enjeux | 40 |
| 3.1. Définition et objectifs | 40 |
| 3.2. Méthodologie | 42 |
| 3.3. Approche par les bases médico-administratives | 43 |
| Synthèse de l'étude | 46 |
| Prospective study of asthma evolution towards Asthma-COPD Overlap: Pharmaco-epidemiological approach in the Asthma-E3N study. | 52 |

| | |
|--|------------|
| 1. Introduction | 52 |
| 2. Population and Methods | 55 |
| 2.1. Study population..... | 55 |
| 2.2. Missing data management..... | 59 |
| 2.3. Statistical analysis..... | 60 |
| 3. Results | 62 |
| 3.1. Study population..... | 62 |
| 3.2. Association between individual and phenotypic characteristics and ACO onset | 67 |
| 3.3. Sensitivity analyses..... | 69 |
| 4. Discussion | 71 |
| 4.1. Main results | 71 |
| 4.2. Strengths and weaknesses of the study | 71 |
| 4.3. Comparisons with the literature..... | 76 |
| 4.4. Contribution of this study to the research and public health | 80 |
| 5. Conclusion..... | 81 |
| PERSPECTIVES..... | 82 |
| CONCLUSION :..... | 85 |
| REFERENCES | 87 |
| ANNEXES | 97 |
| RESUME | 104 |

Liste des tableaux

Introduction

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme. | 16 |
| Tableau 2 : Etape progressive du traitement de l'asthme avant et après 2016..... | 28 |

Article

| | |
|---|----|
| Table 3: ACO medication profiles | 57 |
| Table 4: Descriptive analysis of the whole population and of women according to their ACO status..... | 64 |
| Table 5: Description of the ACO medication profiles | 66 |
| Table 6: Description of respiratory treatments* reimbursements of the women between 2003 and 2013..... | 67 |
| Table 7: Univariate and multivariate analyses of the association between ACO onset and individual and phenotypic characteristics of women | 69 |
| Table 8: Sensitivity analyses of the association between ACO onset and individual and phenotypic characteristics of women | 70 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Mécanismes cellulaires de l'asthme. | 19 |
| Figure 2 : Physiopathologie de l'asthme bronchique comparée à des voies respiratoires normales..... | 20 |
| Figure 3 : Cibles et mécanismes d'action des corticostéroïdes..... | 22 |
| Figure 4 : Cycle continue d'évaluation et d'ajustement du traitement de l'asthme. | 29 |
| Figure 5: Phenotypes based on the distinction between TH2-high asthma and TH2-low asthma | 30 |
| Figure 6: Design of the E3N study..... | 56 |
| Figure 7: Directed Acyclic Graph (DAG)..... | 58 |
| Figure 8: Flow-chart..... | 62 |

Abbreviations

ACO: Asthma COPD Overlap

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

BMI: Body Mass Index

CI: Confidence Interval

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CSI: CorticoStéroïdes Inhalés

E3N: Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale

EGB: Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

GINA: Global INitiative for Asthma

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HAS: Haute Autorité de Santé

ICS: Inhaled CorticoSteroids

IgE: Immunoglobuline E

LABA: Long-Acting Beta2-Agonists

LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonists

LOA: Late-Onset Asthma

MCAR: Missing Completely At Random

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MGEN : Mutuelle Générale de l'Education Nationale

PGR : Plan de Gestion des Risques

PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information

SABA: Short-Acting Beta2-Agonists

SES: SocioEconomic Status

SNIIRAM : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie.

Introduction

L'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont les deux principales maladies respiratoires chroniques obstructives. Elles représentent un problème de santé publique en raison de leur prévalence, leur sévérité et leurs conséquences socio-économiques. Bien qu'initialement définies comme des entités différentes, il est maintenant reconnu que certains patients présentent des caractéristiques de chacune de ces deux maladies. Les objectifs de cette thèse étaient d'identifier, par une approche pharmaco-épidémiologique, les patients asthmatiques évoluant vers la BPCO et d'étudier les facteurs de risques individuels et phénotypiques associés. La première partie de cette thèse présente les caractéristiques cliniques et thérapeutiques de l'asthme et du phénotype asthme-BPCO. Une seconde partie présente les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique que nous avons menée, dont l'objectif était d'évaluer la possibilité d'identifier à partir des données de remboursement des médicaments les personnes asthmatiques évoluant vers un phénotype asthme-BPCO.

1. L'asthme

1.1. Définition clinique

L'asthme est défini comme « une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation respiratoire chronique. Elle est définie par des symptômes respiratoires tels que des sifflements, des essoufflements, des oppressions thoraciques et de la toux qui varient au cours du temps et en intensité, avec une obstruction variable des voies aériennes » (1). L'inflammation est généralement associée à une hyperréactivité bronchique. Les variations de l'obstruction bronchique sont généralement liées à des facteurs environnementaux, tels que les allergènes ou les facteurs irritants, à l'exercice physique, aux changements climatiques ou aux infections respiratoires virales (1). Cette obstruction est complètement ou partiellement réversible, soit spontanément soit sous l'effet de traitements.

1.2. Épidémiologie de l'asthme

1.2.1. Définition épidémiologique de l'asthme

En épidémiologie respiratoire, et en particulier dans les études avec de larges échantillons, le questionnaire est un outil largement utilisé pour identifier l'asthme. Le questionnaire doit être validé avant son utilisation mais le processus de validation n'est pas évident en l'absence d'un « gold standard », comme c'est le cas dans l'asthme. Le premier questionnaire standardisé sur l'asthme a été développé dans les années 1960-1970 par le *British Medical Research Council* /

Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier, puis repris par le *American Thoracic Society* (2,3). Dans les années 60, le *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) a développé un nouveau questionnaire, principalement axé sur les symptômes respiratoires des 12 derniers mois, sur lequel le questionnaire de *European Community Respiratory Health Survey* s'est principalement basé (3). Les questions sur l'asthme (« Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? », « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? ») ou sur le diagnostic d'asthme par un médecin (« Ce diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ? », « Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez de l'asthme ? ») ont une sensibilité assez limitée mais une spécificité très élevée ($\geq 90\%$) (3–5). Ainsi, l'asthme est généralement défini dans les études épidémiologiques comme toute réponse positive à la question « Avez-vous déjà eu des crises d'asthme ? » ou « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? » (2).

Les bases de données médico-administratives sont actuellement des outils en plein essor pour identifier des individus asthmatiques à grande échelle et pour compléter les données issues des questionnaires (6). Ces bases de données sont particulièrement pertinentes dans l'étude de l'asthme, une maladie dont l'expression est intrinsèquement liée aux consultations médicales, aux consommations de médicaments et aux hospitalisations.

1.2.2. Prévalence de l'asthme

L'asthme touche 300 millions d'individus dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Une importante variabilité géographique de la prévalence de l'asthme a été mise en évidence, allant de 1,8% en Chine jusqu'à 21% en Australie en 2000-2003 (1). Chaque année, 346 000 décès sont attribuables à l'asthme, le taux de mortalité variant selon les pays en raison des inégalités dans la prise en charge (1,3 décès pour 100 000 habitants en France) (1,7). Ces décès sont évitables par l'utilisation de traitements et par une prise en charge plus rapide

des crises d'asthme. L'asthme a un impact socio-économique substantiel avec une diminution significative de la qualité de vie (1). L'asthme représentait, parmi 301 maladies et préjudices aigus ou chroniques, la 11^{ème} cause d'handicap en termes de perte d'années de vie passées en bonne santé en 2015 (8). En France en 2002, le coût global annuel attribuable à l'asthme a été estimé à près de 1,5 milliards d'euros (9). Il correspond à la fois à des coûts directs (hospitalisations, examens médicaux et traitements) et à des coûts indirects (perte de productivité professionnelle liée à l'absentéisme ou à la perte de performance). Ces coûts sont d'autant plus importants que le contrôle de l'asthme est mauvais (10).

Concernant la prévalence de l'asthme, une distinction est faite entre l'asthme actuel (correspondant au fait d'avoir eu une crise, des symptômes d'asthme ou des traitements pour l'asthme dans les 12 derniers mois) et l'asthme vie (correspondant au fait d'avoir déjà eu au moins une fois des symptômes d'asthme au cours de sa vie). D'après l' « Enquête santé et protection sociale (ESPS) » conduite en 2006 sur la population française, la prévalence de l'asthme actuel a été estimée à 6,7% [IC à 95% : 6,4-7,1] et celle de l'asthme vie à 10,2 % [IC à 95% : 9,7-10,6] (11). La même enquête réalisée moins de 10 ans plus tôt, en 1998, a montré des prévalences plus faibles avec 5,8% et 8,2% respectivement (12). Ces études ont révélé qu'en France, comme dans plusieurs pays du monde, la prévalence de l'asthme a significativement augmenté dans les dernières décennies et qu'un plateau semble avoir été atteint dans la plupart des pays développés depuis les années 2000. Plusieurs vagues d'enquête ont estimé une prévalence de l'asthme actuel chez les enfants d'environ 10% et de 6% chez les adultes (15 ans et plus) (11–13).

Globalement, la prévalence de l'asthme est similaire chez les hommes et chez les femmes mais des différences apparaissent lorsque l'âge est pris en compte (11). En effet, chez les enfants la prévalence est supérieure chez les garçons (10,2% en France) par rapport à celle observée chez

les filles (7,1% en France). Il y a une inversion du sex-ratio à la puberté du fait d'une augmentation marquée de la prévalence de l'asthme chez les filles à l'adolescence (11). En général, à la fois chez les hommes et chez les femmes, la prévalence de l'asthme actuel diminue entre 20 et 50 ans puis augmente de nouveau avec, encore une fois, une prévalence supérieure chez les femmes âgées comparativement aux hommes (11,14). Cependant, cette prévalence augmentée chez les personnes âgées peut être partiellement attribuable à l'existence d'un artéfact lié à la prévalence importante de BPCO à cet âge, maladie parfois difficile à distinguer de l'asthme.

1.2.3. Etiologie de l'asthme

L'asthme est une maladie multifactorielle résultant d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux (1). Les facteurs liés à l'hôte (génétique, obésité, sexe) interagissent avec des facteurs de risque comportementaux et environnementaux pour développer la maladie (Tableau 1).

Ces facteurs environnementaux peuvent être des facteurs associés au développement de la maladie, aux déclenchements des crises d'asthme chez les sujets déjà asthmatiques (ex : les allergènes chez les sujets présentant une sensibilisation allergique, la pollution de l'air...) et/ou à la progression de la maladie au long cours. Par exemple, les données de la littérature suggèrent que le tabagisme est un facteur influençant le développement de l'asthme, et, chez les asthmatiques, un facteur associé à une aggravation de l'asthme, notamment via une accélération du déclin de la fonction pulmonaire et via une altération de la réponse aux traitements (1).

Tableau 1 : Facteurs influençant le développement et l'expression de l'asthme.

| Facteurs liés à l'hôte | ←————→ | Facteurs environnementaux |
|--|--------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Génétique ex : gènes prédisposant à l'atopie, hyperréactivité bronchique, inflammation des voies aériennes) • Obésité • Sexe • Genre • Allergie • Stress, émotions fortes | | <ul style="list-style-type: none"> • Allergènes <ul style="list-style-type: none"> ➤ A l'intérieur : acariens domestiques, animaux à fourrure (ex : chiens, chats, souris), cafards, champignons, moisissures, levures ➤ A l'extérieur : pollen, moisissures • Allergènes et sensibilisateurs professionnels (ex : farine, laboratoire, rongeurs, peintures) • Infections (principalement virales) • Microbiome • Exposition à la fumée de tabac <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tabagisme passif ➤ Tabagisme actif • Pollution de l'air intérieur et extérieur • Régime alimentaire • Paracétamol • ... |

Tableau issue de Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017

Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme et des allergies ont dramatiquement augmenté (15). Les causes de cette augmentation restent en grande partie inconnues, mais puisqu'il est improbable que des mutations génétiques soient responsables d'une telle augmentation sur une courte période de temps, le rôle de l'environnement est suspecté (16). L'augmentation des allergies contraste avec la prévalence diminuée des maladies infectieuses résultant notamment des programmes de vaccination, des traitements et d'une amélioration de l'hygiène (16). Initialement, cette augmentation était attribuée à l'amélioration des systèmes de diagnostic ou à l'augmentation des expositions aux aéro-allergènes présents dans l'air intérieur et extérieur (hypothèse « allergéniste »). Puis, « l'hypothèse hygiéniste » a été proposée à la suite d'observations épidémiologiques. Cette hypothèse stipule qu'une diminution des infections ou des expositions à des microorganismes dans l'enfance suite à l'évolution de nos

modes de vie pourrait avoir modifié le développement normal du système immunologique en favorisant la persistance de la réponse Th2 (lymphocyte T helper de type 2) du nouveau-né, plutôt de type allergique, alors qu'une évolution de type Th1 correspond à la maturation normale du système immunologique (16). Cette hypothèse a récemment connu un nouvel essor avec les études sur le microbiome ; en effet des études ont montré qu'une faible diversité du microbiote intestinal était associée avec une augmentation des allergies (17,18). Une interaction entre le microbiote et les cellules de l'immunité innée dans l'intestin et le poumon pourrait être importante dans la protection contre les allergies et/ou l'asthme (19). De plus, il a également été montré que le microbiote pourrait protéger des asthmes non allergiques (16). Si l'hypothèse hygiéniste est soutenue par de nombreux résultats scientifiques, elle n'explique vraisemblablement pas seule l'augmentation de la prévalence de l'asthme. Les changements liés à l'occidentalisation (modification des habitudes alimentaires, pollution de l'air, évolution de l'exposition aux allergènes) peuvent également avoir augmentés les risques de survenue d'asthme (16).

L'effet de l'environnement sur le développement des maladies est complexe à mettre en évidence, du fait de la difficulté d'évaluer les expositions environnementales pour de nombreux facteurs environnementaux (ex : pollution de l'air au long cours) et des interactions suspectées avec des facteurs génétiques (20). En effet, de multiples régions génétiques impliqués dans la susceptibilité à l'asthme ont été mise en évidence, encore récemment, et associés à différents phénotypes d'asthme (21,22). Selon la présence ou l'absence d'un environnement donné, un polymorphisme génétique semble pouvoir constituer un facteur de risque ou de protection de l'asthme (23). Ainsi, l'identification de ces gènes et des mécanismes épigénétiques associés constitue des éléments essentiels pour l'élaboration de stratégies de prévention et de traitement adaptés.

Au total, les recherches sur l'étiologie de l'asthme et les maladies allergiques ont conduit au développement d'hypothèses sur les causes de ces maladies, mais ont aussi révélé la complexité étiologique de ces maladies et n'ont à ce jour pas permis d'identifier des stratégies de prévention opérantes (24).

1.3. Physiopathologie de l'asthme

Les principales caractéristiques physiopathologiques associées à l'asthme sont une inflammation chronique, une hyperréactivité bronchique et une obstruction bronchique complètement ou partiellement réversible (1).

L'inflammation joue un rôle clé dans la survenue de l'asthme et touche les petites et grandes voies aériennes. De multiples cellules inflammatoires sont recrutées et activées dans les bronches telles que les éosinophiles, les mastocytes, les lymphocytes T auxiliaires (Th2) (Figure 1) (25). Ces cellules relâchent des médiateurs inflammatoires qui contribuent aux symptômes et à la persistance de l'inflammation (1). Elles sécrètent également des médiateurs bronchoconstricteurs et vasodilatateurs (25). L'inflammation entraîne aussi une abrasion épithéliale bronchique qui met à nu les nerfs sensitifs entraînant une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques. Un effet réflexe sur les bronches, le réflexe cholinergique, va de cette façon s'opérer et induire aussi une bronchoconstriction.

L'hyperréactivité bronchique est également une caractéristique très fréquente de l'asthme (26). Elle se définit comme une propension exagérée à la bronchoconstriction en présence de certains stimuli (ex : allergènes, froid, efforts, infections...) (27). Ses mécanismes sont complexes. Une première composante, l'hyperréactivité bronchique aigüe, est transitoire, réversible et étroitement liée aux effets de l'inflammation aigüe (26). La seconde composante est plus

persistante et liée à la chronicité de la maladie, et notamment à la chronicité de l'inflammation, qui entraîne de multiples changements structurels des voies respiratoires, appelés « remodelage » des voies aériennes (1).

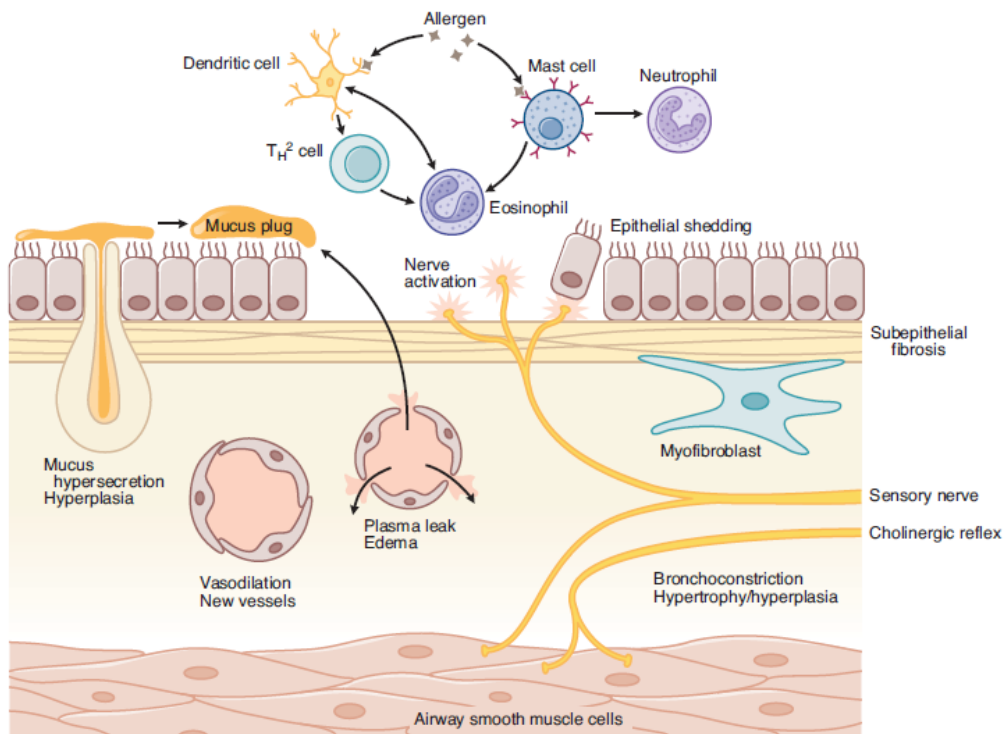


Figure 1 : Mécanismes cellulaires de l'asthme.

(Référence : Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th (28))

Ainsi, le rétrécissement des voies respiratoires est le mécanisme pathologique qui entraîne les symptômes et le remodelage (Figure 2) (1). Plusieurs facteurs participent à cette obstruction bronchique :

- la bronchoconstriction, qui est déclenchée par des médiateurs entraînant la contraction des muscles lisses bronchiques,
- les œdèmes bronchiques, causés par l'augmentation des vaisseaux sanguins dans la paroi des voies respiratoires,
- le remodelage, qui modifie l'épaisseur des parois des voies aériennes,
- l'hypersécrétion de mucus.

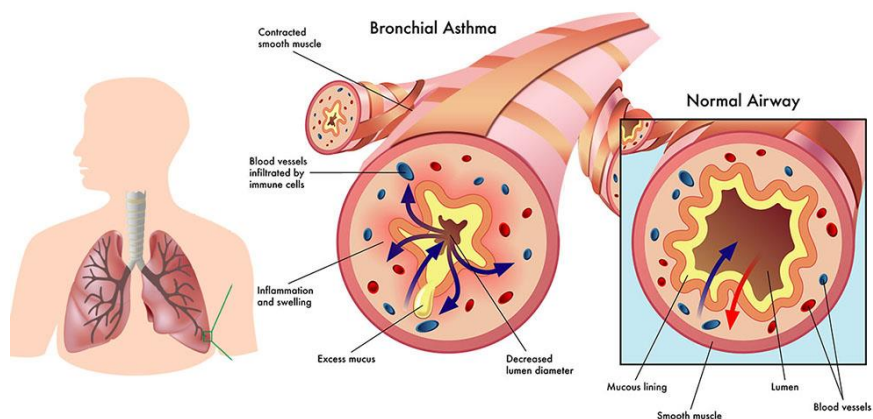


Figure 2 : Physiopathologie de l’asthme bronchique comparée à des voies respiratoires normales.

(Référence : The Clinical Research Center (29))

1.4. Prise en charge de l’asthme

Pour un contrôle optimal de l’asthme, il est important que la prise en charge thérapeutique soit associée à un contrôle des facteurs de risque environnementaux.

1.4.1. Prise en charge thérapeutique de l’asthme

Les objectifs au long terme de la stratégie thérapeutique de l’asthme sont de parvenir à contrôler les symptômes et à minimiser les risques futurs de crises/exacerbations, d’obstruction bronchique fixée et d’effets indésirables des traitements (1). Les traitements antiasthmatiques visent trois aspects fondamentaux impliqués dans le processus physiopathologique de la maladie : la bronchoconstriction, l’inflammation et les mécanismes cellulaires spécifiques.

Les médicaments de l’asthme peuvent être séparés en deux principales catégories : les traitements de fond et les traitements de crise (1).

1.4.1.1. Les traitements de fond

Les traitements de fond permettent de contrôler l'inflammation sous-jacente et de réduire la fréquence des symptômes et les risques d'exacerbation (1).

1.4.1.1.1. Les corticostéroïdes inhalés

Les corticostéroïdes inhalés (CSI), comme les autres médicaments pris par la voie inhalée, ont été développés pour conserver les effets bénéfiques et limiter les effets indésirables de la voie systémique (28). Du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires, les CSI sont les médicaments les plus efficaces pour le traitement de l'asthme persistant et sont ainsi considérés comme les traitements de première ligne de l'asthme, les formes systémiques étant réservées pour les asthmes sévères réfractaires ou les crises/exacerbations asthmatiques (1,28). Cependant, les CSI, comme tous les traitements de l'asthme, ne constituent pas des traitements curatifs de l'asthme (1). Ils contrôlent l'inflammation pulmonaire et diminuent l'hyperréactivité bronchique (30,31). De cette façon, ils permettent de diminuer les symptômes de l'asthme, d'améliorer la fonction pulmonaire et la qualité de vie, de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations ainsi que la mortalité (1,30,32–34).

Les CSI possèdent des effets inhibiteurs sur les cellules inflammatoires et structurelles activées dans les bronches et sur la sécrétion de protéines proinflammatoires (Figure 3) (28). Ces molécules (béclométasone, budésonide, ciclesonide, fluticasone, mométasone) vont de cette façon diminuer la sécrétion de mucus et diminuer la perméabilité vasculaire, entraînant la résorption de l'œdème pulmonaire. Enfin, les CSI potentialisent les effets des beta-2 agonistes par augmentation du nombre de récepteurs beta-2.

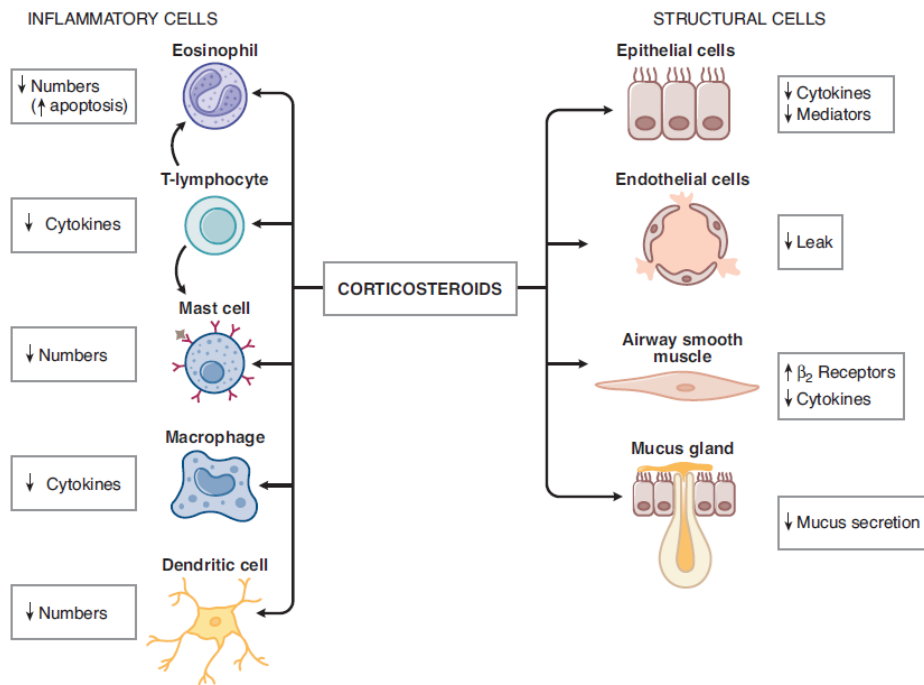


Figure 3 : Cibles et mécanismes d'action des corticostéroïdes.

(Référence : Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th (28))

Augmenter les doses de CSI lorsqu'ils sont déjà prescrits à posologie élevée augmente les risques d'effets indésirables et apporte peu de bénéfices supplémentaires pour le contrôle de l'asthme (1). Ainsi, pour parvenir à un bon contrôle de l'asthme, il est préférable d'associer les CSI à une autre classe de traitement de contrôle tel que les beta2-agonistes de longue durée d'action.

1.4.1.1.2. Les beta-2 agonistes de longue durée d'action

Les LABA représentent des bronchodilatateurs de choix dans le traitement de fond de l'asthme (durée d'action > 12 heures) du fait de leur plus grande efficacité et de leurs faibles effets indésirables lors d'un bon usage du médicament comparativement aux autres traitements de fond (montélukast, théophylline, tiotropium) (28). Leur mode d'action repose sur leur liaison au récepteur beta-2 dont l'activation conduit à une relaxation des cellules musculaires lisses

(28). En plus de cet effet bronchodilatateur, les LABA permettent aussi de prévenir les bronchoconstrictions.

Lorsque le contrôle de l'asthme n'est pas atteint par des doses moyennes de CSI, l'association avec un beta-2 agoniste de longue durée d'action (*Long-Acting Beta2-Agonists (LABA)*) est l'option privilégiée (1). En effet, des études cliniques ont démontré que l'ajout de LABA aux CSI permet de réduire le nombre d'exacerbations et d'améliorer la fonction pulmonaire et le contrôle des symptômes (35–37). Cette association se fait de préférence de façon combinée dans le même dispositif d'inhalation afin que cela soit plus pratique pour le patient, que cela permette d'augmenter l'adhésion au traitement et que cela garantisse la prise combinée de LABA et CSI (1). Au-delà de leur action complémentaire et synergique, les LABA doivent toujours être utilisés en combinaison avec des CSI dans l'asthme, en raison du risque augmenté de morbi-mortalité et d'exacerbations en cas d'utilisation des LABA en monothérapie (1,38–40).

1.4.1.1.3. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes : le montelukast

Les leucotriènes cystéinés sont des médiateurs de l'inflammation bronchique et constituent une cible pharmacologique potentielle. Les molécules développées agissent soit comme inhibiteur de l'enzyme 5-lipooxygénase, soit comme antagoniste du récepteur CysLT1, comme le montélukast, seul antagoniste des récepteurs aux leucotriènes commercialisé en France (28). Le blocage de ce récepteur permet d'inhiber ses effets sur l'exsudation du plasma, la sécrétion de mucus, la bronchoconstriction et le recrutement des éosinophiles. Ainsi, l'inhibition de ces effets réduit l'inflammation bronchique et améliore les symptômes et la fonction pulmonaire. Cependant, des études ont montré que les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes utilisés en monothérapie sont bien moins efficaces que les CSI dans le traitement de l'asthme modéré

et qu'ils ne peuvent pas les substituer sans risquer une perte de contrôle de la maladie (41,42). Ces molécules ne sont ainsi utilisées qu'en association avec des CSI, pour réduire les doses requises de CSI chez les patients avec un asthme sévère et améliorer le contrôle de l'asthme non obtenu avec des doses faibles ou élevées de CSI (1). Cette association reste cependant moins efficace que l'association LABA et CSI (43). Les avantages des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sont d'être relativement bien tolérés et de pouvoir être utilisés par voie orale, ce qui augmente l'adhésion du patient et facilite le traitement des enfants (1,28).

1.4.1.1.4. La theophylline

La théophylline est une méthylxanthine dérivée de la caféine. Elle possède des effets bronchodilatateurs et anti-inflammatoires. Cependant, l'utilisation de ce médicament est en déclin, en raison des effets indésirables importants (diarrhées et vomissements, arythmies cardiaques, céphalées), nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique (1) et en raison de l'introduction de thérapies plus efficaces telles que les LABA (1,28). Ainsi, ce médicament, en association avec les CSI, est réservé aux patients qui ne répondent pas, qui sont intolérants ou qui ont du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés (1,28).

1.4.1.2. Autres traitements de fond

Les traitements de fond suivant sont réservés aux asthmes sévères, c'est-à-dire lorsque les patients ont des symptômes persistants et/ou des exacerbations malgré une utilisation optimisée des traitements de contrôle (correspondant en général à des doses élevées de CSI et de LABA) et une prise en charge des facteurs de risque (1).

1.4.1.2.1. Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action)

Le tiotropium est le seul anticholinergique de longue durée d'action (*Long-Acting Muscarinic Antagonists* (LAMA)) à avoir obtenu une indication dans le traitement de l'asthme, en 2016. Les anticholinergiques sont des antagonistes non spécifiques des récepteurs muscariniques M1, M2 et M3, ce qui permet de bloquer les effets de l'acétylcholine et donc d'entraîner une bronchodilatation ainsi qu'une diminution de la sécrétion de mucus (28). Utilisé par voie inhalée avec une faible absorption systémique, les effets indésirables potentiels, tel que les effets atropiniques, sont peu communs (1,28). Cependant, il n'y pas de données publiées sur la tolérance à long terme (> 1 an) du tiotropium chez les patients asthmatiques (1). Le tiotropium est un bronchodilatateur moins efficace que les LABA et offre moins de protection contre les stimulations bronchiques (28). Ainsi, le tiotropium est indiqué en « traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de CSI et de LABA et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme » (44).

1.4.1.2.2. Les biothérapies

Les immunoglobulines E sont des anticorps sécrétés par les plasmocytes qui se lient à l'antigène pour lequel ils sont spécifiques. Ce sont des médiateurs important de l'inflammation dans l'asthme d'origine allergique via la stimulation de la libération d'autres médiateurs proinflammatoires (28). L'omalizumab est un anticorps humanisé qui bloque les liaisons de l'IgE à ses récepteurs sur les cellules inflammatoires, inhibant l'inflammation bronchique (28). Il est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines. Excepté des maux de tête et des réactions aux sites d'injection possibles, ce médicament est bien toléré. Du fait de son prix élevé et des contraintes pour son administration, l'omalizumab est réservé aux patients atteints

d'asthme allergique persistant sévère, non contrôlé par des prises de CSI et de LABA et chez qui on mesure des taux d'IgE sérique élevés (taux supérieur à 76 UI/ml ou inférieur et associé à une réactivité significative in vitro à un allergène) (1).

Une classe récente de médicament utilisé dans le traitement de l'asthme sont les anticorps ciblant l'interleukine 5, une glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes T qui entraîne notamment la maturation des éosinophiles (1). Le seul anti-interleukine 5 commercialisé en France est le mepolizumab, qui constitue une alternative de traitement pour les asthmes éosinophiliques sévères non contrôlés par des CSI associés à des LABA (1).

1.4.1.3. Les traitements aigus

Les traitements aigus sont prescrits à tous les patients asthmatiques pour soulager rapidement les symptômes respiratoires aigus (1). Ils sont également recommandés pour prévenir les bronchoconstrictions, comme celles induites par l'effort physique (1). Ce sont des traitements à court terme, utilisés à la demande. Les traitements de choix sont les beta-2 agonistes de courte durée d'action (*Short-Acting Beta2-Agonists* (SABA)), utilisés en 1^{ère} intention pour soulager rapidement les bronchospasmes, et incluent le salbutamol et la terbutaline (1). Une augmentation de la fréquence d'utilisation de ces médicaments est le signe d'une détérioration du contrôle de la maladie et indique la nécessité de réévaluer la stratégie thérapeutique (1).

1.4.2. Voies d'administration

Différentes voies d'administration sont utilisées dans le traitement de l'asthme. La voie injectable (sous-cutanée et intraveineuse) est réservée à l'urgence et aux asthmes sévères. La voie orale réduit de façon importante la biodisponibilité des molécules du fait d'un effet de

premier passage hépatique. De plus, elle peut engendrer de nombreux effets indésirables systémiques liés aux CSI (ex : ecchymoses, insuffisance surrénalienne, ostéoporose, retard de croissance), aux LABA (ex : tachycardie, tremblements, hypokaliémie) et aux anticholinergiques (ex : effets atropiniques) (1,28). Ainsi, la voie inhalée est la voie d'administration privilégiée dans le traitement de l'asthme. Cependant, des effets indésirables locaux peuvent survenir avec l'inhalation de CSI tel que des candidoses oropharyngées, des dysphonies et de la toux (1). Ces effets peuvent être réduits par un rinçage de la bouche et grâce à l'élaboration de pro-drogues et de nouveaux dispositifs d'inhalation réduisant le dépôt oropharyngé. Des tremblements et de la tachycardie surviennent fréquemment lors de l'initiation des SABA et des LABA mais une tolérance à ces effets se développent généralement de façon rapide (1). La voie inhalée permet de délivrer des hautes concentrations directement dans les poumons et donc de diminuer les doses administrées et les risques d'effets indésirables systémiques (1). Les risques d'effets indésirables systémiques dépendent de la dose, du dispositif d'inhalation utilisé, de la biodisponibilité systémique, des métabolismes hépatiques et de la demi-vie systémique de la molécule (1). Trois dispositifs permettent de produire des particules de médicament en suspension capable d'atteindre les poumons par inhalation : les aérosols-doseurs, les inhalateurs de poudre et les appareils générateurs d'aérosols.

1.4.3. Thérapies et stratégies non pharmacologiques

Pour améliorer le contrôle de l'asthme et réduire le risque d'exacerbations, d'autres thérapies et stratégies non pharmacologiques doivent être associées à la prise en charge médicamenteuse de l'asthme, comme l'arrêt du tabac et l'élimination des sensibilisants professionnels (1). Il n'est cependant pas recommandé d'arrêter l'activité physique, un autre facteur déclenchant, du fait de ses bénéfices pour la santé (1).

1.4.4. Stratégie thérapeutique pour le contrôle de l'asthme

Des recommandations internationales de la stratégie de prise en charge thérapeutique de l'asthme sont publiées chaque année par le *Global INitiative for Asthma* (GINA). Ces recommandations évoluent en fonction des nouveaux traitements mis sur le marché et des extensions d'indications des médicaments déjà commercialisés. Ainsi, les recommandations publiées en 2016 ont inclus le tiotropium et le mepolizumab comme traitement d'appoint (Tableau 2) (1).

Le niveau de traitement de l'asthme est ajusté par une approche par palier pour parvenir au contrôle des symptômes et pour minimiser le risque d'exacerbations et les effets indésirables potentiels (Tableau 2) (1).

Tableau 2 : Etape progressive du traitement de l'asthme avant et après 2016.

(Référence : GINA 2016)

| | Palier 1 | Palier 2 | Palier 3 | Palier 4 | Palier 5 |
|---|--|--|---|---|--|
| | Education de l'asthme / Contrôle de l'environnement Agonistes β -2 courte durée d'action à la demande | | | | |
| Choix du traitement de contrôle préféré (après 2016) | | CSI faible dose | CSI faible dose + LABA | CSI moyenne ou forte dose + LABA | S'adresser à un spécialiste pour un traitement d'appoint, par ex : anti-IgE, tiotropium, anti-IL5 |
| Autres options de traitement de contrôle | | Antileucotriènes Théophylline à faible dose | CSI moyenne ou forte dose CSI faible dose + antileutriènes | Forte dose de CSI + antileucotriènes | Faible dose de corticostéroïdes oraux |

Une fois le traitement initié, il est ajusté dans un cycle continu d'évaluation, d'ajustement et d'examen de la réponse du patient (1) (Figure 4).

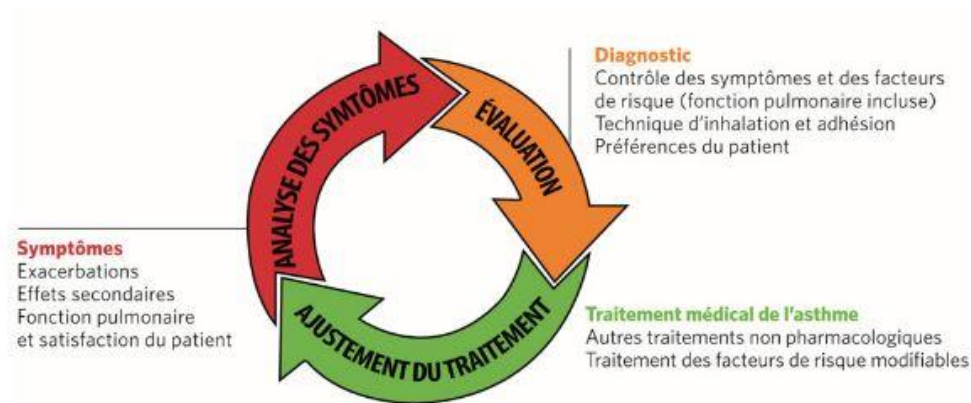


Figure 4 : Cycle continu d'évaluation et d'ajustement du traitement de l'asthme.
(Référence : GINA 2017 (1))

Une fois que le contrôle de l'asthme a été maintenu pendant 2 à 3 mois, le niveau de traitement peut être diminué afin de trouver le niveau minimal efficace du patient (1). Cependant, si les symptômes persistent après 2 à 3 mois de traitement, il est nécessaire de vérifier si le patient utilise correctement son dispositif d'inhalation, s'il n'a pas un problème d'adhésion au traitement et s'il est toujours exposé à des facteurs de risque de l'asthme, avant de renforcer la prise en charge thérapeutique (1).

Cette stratégie thérapeutique, avec ses différentes alternatives de traitement, permet de s'adapter aux différentes formes d'asthme. En effet, l'asthme est une maladie hétérogène, pour laquelle plusieurs endo-phénotypes ont été définis en se basant sur des caractéristiques cliniques et biologiques (45).

1.5. L'hétérogénéité phénotypique de l'asthme

La caractérisation de l'hétérogénéité de l'asthme a mené à l'émergence de multiple phénotypes (46). Les phénotypes sont définis comme les « propriétés observables d'un organisme générées par des interactions entre le génotype et l'environnement » (45). Les phénotypes de l'asthme étaient initialement basés sur des combinaisons de facteurs cliniques, mais ils considèrent

également maintenant des éléments biologiques (endo-phénotypes). Gauthier et al ont illustré l'hétérogénéité de l'asthme en se basant sur le type d'inflammation (type 2 élevé ou faible) et sur d'autres variables (Figure 5) (45). Les patients peuvent présenter des caractéristiques cliniques ou pathologiques de plusieurs groupes, soulignant les limites de la compréhension actuelle des phénotypes.

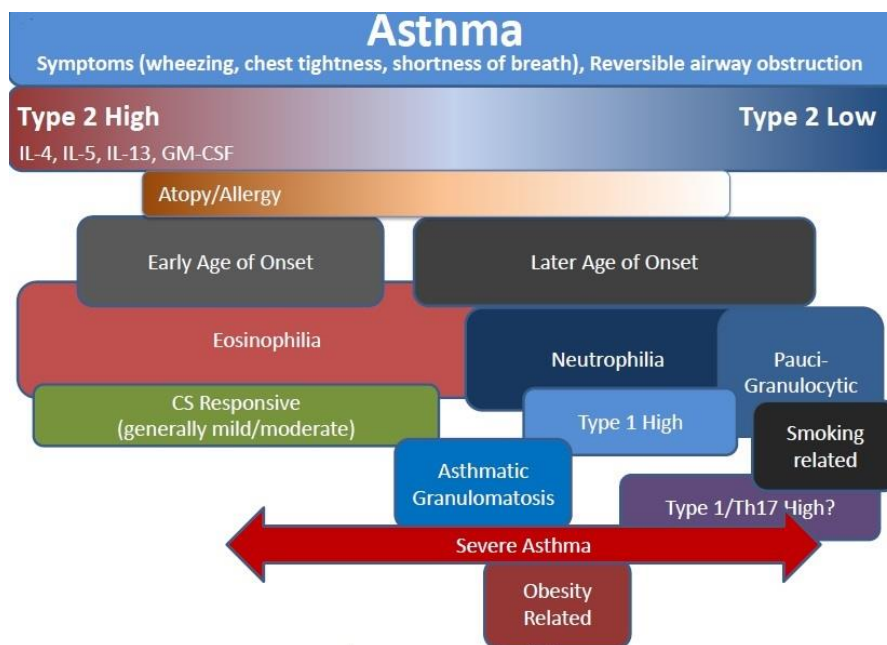


Figure 5: Phenotypes based on the distinction between TH2-high asthma and TH2-low asthma

(Référence : Gauthier, Evolving Concepts of Asthma, AJRCCM, 2015 (45))

Les phénotypes présentés ci-après figurent parmi les phénotypes d'asthme les plus communs et/ou qui sont associés à une forme plus sévère de la maladie :

- **Asthme allergique vs. asthme non allergique** : L'asthme allergique est le phénotype le plus courant (47). Il peut être cliniquement défini par la sensibilisation à des allergènes environnementaux et à une corrélation entre l'exposition à l'allergène et les symptômes d'asthme. Cette pathologie allergique peut se manifester par des rhino-conjonctivites, de l'eczéma, des allergies alimentaires ou aux médicaments (1). Ces patients sont plus jeunes et

ont eu une survenue d'asthme plus précoce que ceux ayant un asthme non allergique (1,48–51). Des études ont montré que l'asthme allergique est caractérisé par une moindre sévérité et une meilleure fonction pulmonaire que l'asthme non allergique (48,49,51,52). Ces patients répondent habituellement aux CSI alors que ceux dont l'asthme n'est pas allergique y répondent moins bien (1). La relation entre le sexe et le risque d'asthme non allergique n'est pas claire. Certaines études ont montré que les femmes étaient plus à risque de présenter un asthme non allergique (48,53) alors que d'autres n'ont rapporté aucune association (49,51). Les individus souffrant d'asthme non allergique pourraient être plus sensible à des facteurs non allergiques tels que les polluants, l'air froid, la climatisation, le vent ou les virus respiratoires (48). Ce dernier type d'asthme survient souvent à la suite d'une infection respiratoire difficile à contrôler et peut évoluer vers un asthme avec dyspnée chronique et invalidante (54). Le mécanisme physiopathologique impliqué dans l'asthme non allergique reste cependant largement méconnu, mais le rôle d'un déséquilibre auto-immun initié par une agression virale ou bactérienne, l'implication d'allergènes inconnus ou de facteurs hormonaux ont été suggéré (54).

- **L'asthme associé à l'obésité** : L'obésité est un facteur de risque d'asthme et la plupart des études ont montré que les patients asthmatiques obèses ont une pathologie faiblement contrôlée et plus sévère avec des symptômes respiratoires proéminents comparé aux patients asthmatiques présentant un poids normal (1,55).

- **L'asthme tardif (*late-onset asthma*)**: Ce phénotype peut être défini comme un « asthme avec une survenue des symptômes à l'âge adulte avec une absence de symptômes respiratoires persistants préexistants » (56). Le seuil de 40 ans est celui le plus utilisé dans les études mais les chercheurs ne sont pas tous d'accord sur la validité de ce seuil (56). Comparé à l'asthme précoce, ce phénotype est reconnu pour être plus sévère, moins réversible et d'avoir une prévalence plus importante chez les femmes (1,56). Il est caractérisé par une diminution de

la fonction pulmonaire et de la réversibilité bronchique (57). La prévalence de l'allergie est moins fréquente dans ce groupe comparativement à l'asthme à début précoce, en raison des modifications du système immunitaire avec l'âge (47,56). Ces patients nécessitent souvent des doses plus élevées de CSI et peuvent être réfractaires au traitement par CSI (1).

L'expression, le diagnostic et la stratégie thérapeutique de l'asthme chez les personnes âgées présentent des particularités, constituant un phénotype distinct.

1.6. L'asthme de la personne âgée

1.6.1. Caractéristiques cliniques

Lors du vieillissement, des changements physiologiques apparaissent tels qu'une diminution de la force des muscles respiratoires, une diminution de l'élasticité pulmonaire et une augmentation de la rigidité de la paroi thoracique (58). Ces changements respiratoires peuvent s'ajouter à ceux produits par l'asthme, engendrant un déclin plus important de la fonction pulmonaire. Cette évolution peut mener à une obstruction bronchique persistante. L'asthme de la personne âgée peut être soit un asthme tardif soit un asthme à début précoce qui persiste. Dans les deux cas, ce phénotype est généralement plus sévère, particulièrement chez les femmes (1,14,59).

1.6.2. Particularités de l'asthme de la femme âgée

L'asthme est plus prévalent et plus sévère chez la femme âgée comparativement aux hommes (1,14,59). Selon une étude sur les hospitalisations des asthmatiques adultes, il y a une augmentation de la morbidité chez les femmes asthmatiques de plus de 60 ans avec un taux plus important d'hospitalisation comparé aux jeunes femmes et aux hommes (14). Les femmes

asthmatiques sont sensibles aux fluctuations hormonales qui entraînent une diminution de la capacité vitale et des modifications de la réponse immunitaire (59). Un autre facteur impliqué dans l'asthme des femmes âgées est la prise de poids excessive, qui constitue un facteur de risque de sévérité de l'asthme. L'asthme qui débute à la ménopause est habituellement non atopique et associé à des sinusites récurrentes, à une sensibilité à l'aspirine et parfois à de l'urticaire ou à des angio-œdèmes (59).

1.6.3. Complexité du diagnostic et de la prise en charge de l'asthme de la personne âgée

La prévalence de l'asthme chez les personnes âgées est similaire à celle observée chez les adultes (4,5-7,5%) (60–62). Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme de la personne âgées restent difficiles. L'asthme dans cette population est sous-diagnostiqué et sous-traité (1,63), partiellement lié au fait que les difficultés respiratoires sont souvent considérées comme normales avec le vieillissement et que les personnes âgées ont tendance à négliger ou à sous-estimer les symptômes (1,54,56). La spirométrie est un outil clé pour identifier les pathologies respiratoires obstructives. Cependant, les personnes âgées peuvent rencontrer des difficultés dans la réalisation de cet examen, en raison de problèmes moteurs ou de compréhension (54).

Concernant la stratégie thérapeutique, les données sur l'efficacité des traitements de l'asthme de la personne âgée sont limitées à cause de l'exclusion de cette population de la plupart des essais cliniques (1). De plus, pour atteindre ses objectifs, le contrôle des symptômes et la minimisation des risques, la stratégie thérapeutique chez la personne âgée devrait considérer l'impact des comorbidités et des traitements concomitants (polymédication), le manque de capacité pour s'autogérer et la non-adhésion médicamenteuse engendrée par une faible

perception de la maladie et/ou par un manque de compréhension du schéma thérapeutique (1,54).

La présence de comorbidités peut compliquer le diagnostic d'asthme (1,54). Les symptômes respiratoires peuvent être induits par d'autres maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le reflux gastro-œsophagien ou la BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). La distinction entre l'asthme et la BPCO est particulièrement difficile chez les personnes âgées (1,54,64). Après plusieurs dizaines d'années d'évolution, l'asthme vieillit : il est marqué par une diminution, voire même une perte, de la réversibilité de l'obstruction bronchique et il devient plus sévère et plus difficile à traiter (64). En conséquence, chez les personnes âgées, le critère de la réversibilité, qui est habituellement présent chez les jeunes adultes, ne permet plus de confirmer le diagnostic avec le même degré de certitude.

2. Le chevauchement Asthme-BPCO

2.1. Différences asthme et BPCO

La BPCO est définie comme « une maladie courante, évitable et traitable qui est caractérisée par des symptômes persistants et une obstruction bronchique qui sont dus à des anomalies au niveau des bronches et/ou des alvéolaires habituellement causées par d'importantes expositions à des particules ou gaz nocifs » (65).

La BPCO est, comme l'asthme, caractérisée par une inflammation chronique et des changements structuraux résultants des lésions et des réparations à répétition (65). Cependant, l'étiologie est différente de celle de l'asthme. La BPCO est causée principalement par le tabac mais également par des expositions environnementales ou professionnelles à d'autres particules

nocives (ex : pollution, poussières, substances chimiques) (65). Ces particules irritantes vont activer les cellules épithéliales et les macrophages dans le poumon libérant des médiateurs pro-inflammatoires afin d'induire le recrutement des cellules inflammatoires telles que les monocytes, les neutrophiles et des lymphocytes T (T_{H1} et T_c1) (28). Cette inflammation chronique peut mener à la destruction des parois alvéolaires (emphysème), à l'hypersécrétion de mucus et à la perturbation des mécanismes de réparation et de défense (donnant lieu à des fibroses dans les petites voies aériennes). Ces mécanismes pathologiques vont entraîner des symptômes non spécifiques tels qu'une toux chronique, des expectorations et un essoufflement à l'effort, limitant les activités physiques (65). Ainsi, la BPCO et l'asthme se distinguent étiologiquement, physiopathologiquement et biologiquement. De plus, contrairement à l'asthme, la BPCO est une maladie progressive, qui s'aggrave avec le temps, et dont l'obstruction bronchique n'est pas réversible sous bronchodilatateurs.

2.2. Définition clinique du chevauchement Asthme-BPCO

Il est maintenant établi que des patients peuvent présenter de façon concomitante des caractéristiques d'asthme et de BPCO, définissant le chevauchement Asthme-BPCO, appelé en anglais l'ACO (Asthma-COPD Overlap) (66). L'ACO peut représenter des patients asthmatiques qui développent des caractéristiques de la BPCO ou inversement, des patients BPCO qui développent des caractéristiques d'asthme.

En l'absence d'une définition spécifique de l'ACO au niveau international, l'ACO est défini par consensus comme étant « caractérisé par une obstruction persistante des voies aériennes ayant à la fois des caractéristiques habituellement retrouvées dans l'asthme et la BPCO. En conséquence, l'ACO est identifié par les caractéristiques qu'il partage à la fois avec l'asthme et

la BPCO » (66). La comparaison des caractéristiques de l'asthme, la BPCO et l'ACO est présentée dans l'Annexe 1.

Globalement, il existe un consensus sur le fait que l'ACO est caractérisée par des exacerbations plus fréquentes, une qualité de vie plus faible, une diminution plus rapide de la fonction pulmonaire, une mortalité plus élevée et un recours plus important aux soins de santé (66).

2.3. Stratégie thérapeutique de l'ACO

Les mêmes traitements sont utilisés pour traiter l'asthme et la BPCO, mais leurs stratégies thérapeutiques diffèrent significativement. Contrairement à l'asthme, la stratégie thérapeutique de la BPCO est basée sur une monothérapie par LAMA ou LABA ou d'une combinaison des deux. Des CSI peuvent être associés aux LAMA et LABA chez des patients avec un phénotype sévère, mais pas en monothérapie du fait d'un excès de risque de pneumonie (67,68).

Aucun essai clinique n'a étudié la stratégie thérapeutique la plus adaptée pour la prise en charge de l'ACO, mais des recommandations internationales ont été publiées en 2015 (66). Si le phénotype d'asthme ou de BPCO prédomine, les patients doivent suivre la stratégie thérapeutique du phénotype prédominant. Si le diagnostic différentiel est équilibré entre l'asthme et la BPCO, les recommandations préconisent d'utiliser des CSI (à dose faible ou modérée, en fonction du niveau de symptômes), et des LABA et/ou des LAMA en traitement d'appoint.

Pour réaliser notre étude pharmaco-épidémiologique, nous nous sommes ainsi basé sur ces différences de stratégie thérapeutique entre l'asthme et la BPCO, pour identifier les patients asthmatiques qui développent au cours du temps un ACO.

2.4. Étude de l'ACO : Méthodologie et données de la littérature

2.4.1. Définition épidémiologique de l'ACO

Plusieurs approches peuvent être considérées pour caractériser l'ACO dans les études épidémiologiques sur l'asthme. La spirométrie pré et post-bronchodilatation est l'examen de référence pour la caractérisation de la réversibilité de l'obstruction bronchique (65). Bien que ce soit un élément important dans la caractérisation de l'ACO chez les patients asthmatiques, la spirométrie est difficile à réaliser dans le cadre de larges études épidémiologiques en population générale.

Au sein de la population asthmatique, l'utilisation de questionnaires permet de fournir des informations sur la prévalence des symptômes (bronchite chronique, dyspnée), mais ces symptômes ne sont pas spécifiques de la BPCO et leur recueil via le patient reste subjectif. Ainsi, la prévalence de la BPCO chez les patients asthmatiques basée sur des auto-questionnaires sur la maladie sous-estime la réelle prévalence en raison de l'importance du sous-diagnostic et de la sous-connaissance de la pathologie au niveau de la population (65). Une autre approche consiste à utiliser les bases de données de remboursement des médicaments. Même si une partie de la prise en charge de l'asthme et de la BPCO repose sur les mêmes traitements (ex : les LABA), leurs stratégies thérapeutiques diffèrent selon les recommandations internationales (combinaisons spécifiques, ordre d'administration des traitements) (1,65). Par exemple, les LABA ne sont pas recommandés en monothérapie dans l'asthme comme discuté précédemment (1). Par ailleurs, les LAMA étaient exclusivement réservés à la BPCO jusqu'en 2016. Plusieurs études ont démontré l'intérêt des bases médico-administratives dans le contexte de l'asthme (identification de l'asthme, caractérisation de la

variabilité de la maladie, indicateur de la qualité de la prise en charge de l'asthme), mais, à notre connaissance, pas dans le contexte de l'ACO (69,70).

2.4.2. Prévalence de l'ACO

La prévalence de l'ACO varie de façon importante d'une étude à l'autre. Quand les études ont estimé la prévalence dans une population avec de l'asthme ou une BPCO, 11,7% à 55% d'ACO étaient retrouvés (71–74). Quand les études étaient basées seulement sur une population d'asthmatique, 16 à 31% d'entre eux étaient atteints d'ACO (75–78). Cependant, la comparaison entre les études est difficile du fait de l'utilisation de définitions différentes de l'asthme, de la BPCO, et donc de l'ACO. Ces définitions reposaient le plus fréquemment sur la spirométrie et/ou les symptômes et/ou le recueil du diagnostic. La prévalence peut également varier en fonction de la population source étudiée. Deux études ont même fait l'hypothèse que la prévalence des symptômes, des allergies et de l'hyperactivité bronchique varierait selon les pays (74,79). Les études sont contradictoires concernant une potentielle différence de prévalence de l'ACO entre les femmes et les hommes (72,75,77,80).

2.4.3. Caractéristiques individuelles et phénotypiques des patients ACO décrites dans la littérature

Plusieurs facteurs individuels sont associés à la survenue de l'ACO. La plupart des études mettent en évidence un âge moyen des patients avec de l'ACO supérieur à ceux avec de l'asthme seul et inférieur ou similaire à ceux avec une BPCO (72–74,76,77,79,80). Contrairement à ce qui était attendu, la plupart des études ont montré un Indice de Masse Corporel (IMC) plus élevé chez les participants avec de l'asthme que chez ceux ayant un ACO (72–75,77). Deux études n'ont quant à elles pas trouvé de différence d'IMC entre les personnes avec de l'asthme et celles avec de l'ACO (71,76). Les personnes avec de l'ACO semble avoir

plus souvent un niveau d'éducation plus faible (sans différence de revenus) que les personnes asthmatiques (77,79).

Un taux plus élevé d'IgE, anticorps associé aux pathologies allergiques, a été observé de façon similaire chez les patients avec l'asthme et chez ceux avec de l'ACO, comparativement aux patients avec une BPCO (77,80). Lorsque des tests cutanés ont été utilisés aucune différence n'a été trouvée (78). Une troisième étude a évalué l'allergie au moyen de la consommation d'antihistaminiques et a mis en évidence une consommation similaire entre les participants avec de l'ACO et ceux avec de l'asthme, mais plus importante comparativement à ceux avec une BPCO (79).

Dans la plupart des études, les individus avec un ACO sont décrits comme étant plus souvent des fumeurs actuels que ceux avec de l'asthme et autant, voire moins, que ceux avec une BPCO (77,79,80). Les mêmes observations ont été faites lors de l'analyse du nombre de paquet-années, révélant qu'en plus d'une fréquence élevée de fumeurs, les patients avec un ACO avaient une consommation tabagique plus intense que ceux avec de l'asthme (72,73,75,80). Seule l'étude de Menezes et al. n'a pas mis en évidence de différence entre ces trois groupes de pathologies concernant la fréquence de fumeurs actuels et le nombre de paquets-années, même si les valeurs étaient supérieures parmi ceux avec une BPCO et ceux avec un ACO (74). Plusieurs études confirment le rôle du tabagisme et, plus particulièrement du nombre élevé de paquets-années dans l'évolution de l'asthme vers une forme plus sévère. Lange et al (1998) ont observé un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire parmi les individus avec de l'asthme comparé à ceux n'ayant pas d'asthme et que ce déclin était d'autant plus important chez les fumeurs (81). De plus, Lee et al ont mis en évidence une association entre une plus grande quantité de cigarettes et la survenue d'une obstruction bronchique fixée, pouvant expliquer une survenue d'ACO plus fréquente chez les individus asthmatique consommant un nombre plus

important de cigarettes (82). Lange et al (2016) ont montré que les patients ACO avec une survenue tardive de l'asthme avaient un pronostic plus mauvais (déclin accéléré de la fonction pulmonaire, admissions hospitalières plus fréquentes et taux de mortalité plus élevé) que chez les personnes souffrant d'asthme à début précoce (83).

Cependant, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque étant encore mal identifiés et le diagnostic encore difficile, d'autres recherches permettant une meilleure caractérisation phénotypique des patients asthmatiques évoluant vers l'ACO sont nécessaires. Pour cela, il est primordial d'identifier de façon fiable les individus avec un ACO dans de larges populations. L'approche pharmaco-épidémiologique n'a encore jamais été expérimentée dans cet objectif et pourrait constituer un outil pertinent.

3. La pharmaco-épidémiologie : définition et enjeux

3.1. Définition et objectifs

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM), des études évaluant son efficacité et sa sécurité d'emploi sont exigées. Ces études regroupent des études précliniques (réalisées *in vitro* et chez l'animal) et des études cliniques (réalisées chez des volontaires sains et malades) divisées en trois phases (Phase I, II et III). Même si la méthodologie stricte des essais cliniques reste celle permettant d'apporter le plus haut niveau de preuve scientifique, elle n'est pas sans limites :

- Nombre souvent limité de patients inclus dans les essais (en moyenne 1500 avant l'AMM) (84).

- Une mauvaise représentabilité des populations cibles de par l'exclusion la plupart du temps des patients souffrant de polyopathologies ou des patients polymédiqués, représentant pourtant la majorité des patients exposés au médicament dans la vie réelle (84).
- Une durée trop brève des essais ne permettant pas la détection des effets indésirables et l'évaluation de l'efficacité à long terme (84).
- Définition très précise de la pathologie (critères d'inclusion et d'exclusion strictes) qui correspond que partiellement à la réalité clinique quotidienne (84).
- Exclusion trop fréquente des patients aux âges extrêmes (enfant, sujets > 65 ans) et patients aux conditions physiologiques particulières (grossesse, allaitement) (84).

Ainsi, les conclusions des essais cliniques ne peuvent s'extrapoler à l'ensemble des patients utilisant le médicament dans la vie courante. Il est donc indispensable de compléter en post-AMM les données des essais pré-AMM en évaluant l'impact médical et économique du médicament en conditions réelles d'utilisation, tel est l'objectif de la pharmaco-épidémiologie.

La pharmacoépidémiologie est définie comme une « discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments » (85).

Cette discipline évalue donc globalement le bon usage du médicament avec pour objectif final de savoir si le rapport bénéfice/risque est maintenu. Les agences sanitaires, telles que l'ANSM et l'HAS, sont les premiers acteurs à l'origine de ces études pharmaco-épidémiologiques, notamment en cas de risque de mésusage d'un médicament. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent également être amenés à conduire de telles études suite à une demande des agences ou dans le cadre de leur Plan de Gestion des Risques (PGR).

La pharmaco-épidémiologie développe donc trois grands champs d'application :

- **Evaluation des conditions réelles d'utilisation du médicament.** Ces études concernent la prescription et la consommation des médicaments. Il s'agit notamment d'étudier les caractéristiques qualitatives et quantitatives des prescripteurs et des patients traités mais également des modalités de prise (dose, durée du traitement, les indications, l'observance).

- **Etude de l'efficacité des médicaments.** L'objectif est d'étudier l'action du médicament à long terme. Les trois critères principalement utilisés pour traduire l'amélioration de la santé du patient sont : la réduction de la morbidité, la diminution de la mortalité et l'amélioration de la qualité de vie (84). Il s'agit ici d'analyser « l'effet, dans la vraie vie, sur les critères cliniques pertinents pour le malade et son médecin » défini dans la langue anglaise comme « effectiveness » (84).

- **Etude du risque médicamenteux.** En plus d'estimer les fréquences, les distributions (temps, lieu, individus) et les caractéristiques des effets indésirables, ces études permettent de quantifier leur risque de survenue à l'échelle de la population (84). Ainsi, ces études sont devenues des éléments majeurs de l'évaluation de la sécurité du médicament et des prises de décision quant au retrait de médicaments en France (84,86,87).

3.2. Méthodologie

Les outils pharmaco-épidémiologiques sont globalement identiques à ceux de l'épidémiologie (84). L'approche pharmaco-épidémiologique est donc généralement observationnelle, c'est-à-dire sans intervention sur le cours naturel des choses (85). Si cette approche a l'avantage de décrire le plus fidèlement possible la réalité des choses, elle a l'inconvénient de ne pas mettre en place de plan expérimental ce qui « augmente la possibilité de biais, notamment de confusion, et rend donc plus difficile une analyse de causalité » (85).

L'approche pharmaco-épidémiologique développe deux approches complémentaires. Une première *descriptive* (non comparative) a pour objectif de décrire un phénomène ou d'estimer un risque (85). Les principaux outils utilisés sont des mesures de fréquence telles qu'un risque, une prévalence ou une incidence. Il s'agit par exemple de rechercher une diminution ou une augmentation de l'incidence des événements liée à la prise du médicament. Une seconde *analytique* (comparative ou étiologique) cherche à détecter des associations éventuelles entre l'exposition à un (ou plusieurs) médicament(s) et la survenue d'un événement indésirable ou favorable (84). Pour cela, des mesures d'associations, telles que le risque relatif ou l'odds ratio (rapport de cotes), seront estimées. Dans cette dernière approche, plusieurs schémas d'étude peuvent être proposés en fonction des caractéristiques de l'exposition ou de l'effet recherché et de l'objectif de l'étude (ex : étude transversale, cohorte, étude cas-témoin).

3.3. Approche par les bases médico-administratives

La France est un des rares pays à disposer de bases de données médico-administratives extrêmement riches. Ces bases sont centralisées, constituées et gérées par des organismes publics (88). Elles ont l'avantage de couvrir exhaustivement et de façon permanente plus de 60 millions de personnes (88). Elles possèdent ainsi un potentiel considérable pour la réalisation d'études épidémiologiques dans de larges populations. En plus d'une exhaustivité des données, ces bases offrent une quasi absence de perdus de vue, des données plus fiables que celles recueillies par autodéclaration et la possibilité de coupler ces données à des données issues de questionnaires (89). Elles constituent donc une immense source d'informations potentielle. Cependant, mis à part les agences nationales de santé (Santé Publique France, HAS, ANSM) qui analysent régulièrement ces bases de données, elles restent encore insuffisamment exploitées (88). Certains obstacles juridiques et techniques peuvent expliquer en partie une sous-utilisation de ces bases. L'accès aux données à caractère personnel est complexe avec des

délais pour l'obtention des autorisations par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) souvent long (88). De plus, ces bases étant très complexes, l'identification des sujets, l'extraction et l'analyse des données nécessitent une équipe dotée d'un haut niveau de compétence.

Les deux principales bases de données médico-administratives actuelles sont le Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) et le système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

Le PMSI a pour objectif de produire des informations médicales sur l'activité hospitalière. Il consiste à recueillir pour chaque séjour d'un patient, des données administratives (sociodémographiques, durée d'hospitalisation, provenance/destination) et médicales (diagnostic principal et associés et actes médicaux pratiqués) (89,90). Ces données sont essentiellement utilisées pour le financement des établissements de santé et pour l'organisation de l'offre de soins (91).

Le SNIIRAM contient les données de tous les régimes d'assurance maladie et constitue un outil majeur pour la réalisation des études pharmaco-épidémiologiques. Il enregistre tous les remboursements des dépenses de santé, individuels et anonymes. Ces données sont, depuis 2007, chaînées à celles du PMSI (90). Cette base donne notamment accès aux informations concernant le patient, toutes les prestations remboursées en médecine de ville et en établissement (médicaments, actes médicaux), le prescripteur ou l'établissement impliqué, les dates et le montant remboursé par l'assurance maladie (90,92). Le SNIIRAM constitue la plus grande base de données de santé au monde (89). Cependant, cette base n'a pas été conçue à des fins de recherche et présente donc quelques limites. Certaines informations utiles manquent telles que l'indication des médicaments, la posologie et la durée de prescription (90). Les données étant disponibles que pour une durée de 3 ans, une alternative pour la réalisation d'études longitudinales est l'utilisation de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

dont les données sont conservées pendant 20 ans. Cette base est « un échantillon au 1/97^{ème} représentatif de la population couverte par l'assurance maladie en France, qu'elle ait eu un remboursement de soins ou non » (90).

L'approche pharmaco-épidémiologique, novatrice et en plein essor, présente donc de sérieux avantages qui n'ont encore jamais été mis à profit dans le cadre de l'identification des patients ACO. La pharmaco-épidémiologie est d'autant plus pertinente dans ce contexte de divergence dans la stratégie thérapeutique de ces deux pathologies. Les objectifs de l'étude réalisée étaient donc d'identifier, par une approche pharmaco-épidémiologique dans une population âgée, les patients asthmatiques évoluant vers un phénotypes asthme-BPCO et d'étudier les facteurs de risques individuels et phénotypiques associés.

D'après la littérature, nous avons posé les hypothèses suivantes :

- 1) le tabagisme actif ou passé est associé à l'évolution de l'asthme vers l'ACO du fait que le tabac est le principal facteur de risque de développement et d'évolution de la BPCO (65) ;
- 2) l'obésité, qui est un facteur d'aggravation de la sévérité de l'asthme et de la BPCO, augmente le risque de survenue d'ACO (1,65).
- 3) un faible niveau socioéconomique, facteur associé au développement et à l'aggravation de la BPCO, augmente aussi le risque de survenue d'un ACO (93,94).
- 4) enfin, les individus avec un asthme de longue date (avec une survenue durant l'enfance ou au début de l'âge adulte) et ceux avec un phénotype non-allergique ont un risque supérieur de développer un ACO (64).

Synthèse de l'étude

Problématique

L'asthme est un problème majeur de santé publique. Cependant, ce sont surtout les patients qui évoluent vers un phénotype mixte asthme-BPCO (ACO) qui ont un impact majeur en terme de santé publique. La prévalence estimée des patients avec un ACO est très hétérogène d'une étude à l'autre du fait notamment de l'hétérogénéité des définitions de l'asthme, de la BPCO, et donc de l'ACO. Selon les recommandations internationales, l'asthme et la BPCO ont des stratégies thérapeutiques différentes. A notre connaissance, les bases médico-administratives n'ont jamais été utilisées pour identifier les patients asthmatiques évoluant vers un ACO. Nous avons donc choisi d'expérimenter une approche pharmaco-épidémiologique pour identifier les patients asthmatiques évoluant vers un ACO, et analyser leurs caractéristiques phénotypiques.

Méthodes

La population d'étude est celle issue de l'étude Asthma-E3N, une étude cas-témoin nichée dans la cohorte E3N. L'étude E3N a inclus 98 995 femmes affiliées à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, âgées de 40-65 ans à l'entrée dans l'étude en 1990. Ces femmes ont depuis répondu régulièrement à des questionnaires de santé générale. Au cours de l'étude Asthma-E3N conduite de 2011 à 2013, les 7100 femmes identifiées comme asthmatiques grâce aux questionnaires de l'étude E3N et 14 200 témoins appariés sur l'âge ont répondu à des questionnaires de santé respiratoires standardisés et détaillés. Ces données ont été couplées aux données de remboursement collectées de la base MGEN pour chaque sujet depuis 2004. Ce sont

ces données qui ont été analysées au cours de cette étude longitudinale, de 2006 à 2013, parmi les femmes asthmatiques de l'étude Asthma-E3N.

D'après les recommandations pour la prise en charge de l'asthme et de la BPCO, nous avons défini le traitement de l'ACO par tout remboursement de LAMA et/ou de LABA sans prise concomitante de CSI ou avec une prise concomitante de CSI combiné à des LABA entre 2006 et 2013. D'après de précédentes études sur l'asthme utilisant les bases de données médico-administratives, nous avons fixé le seuil de 4 remboursements par an pour définir une exposition régulière aux traitements de l'ACO (69). Grâce aux données longitudinales, nous avons identifié 5 profils d'expositions au traitement de l'ACO : jamais exposé, peu exposé, irrégulièrement exposé, régulièrement exposé et arrêt de l'exposition. Les femmes peu exposées présentaient des caractéristiques cliniques intermédiaires entre celles non exposées et celles des autres groupes et pour cette raison ont été exclues de la définition de l'ACO.

Toute femme ayant participé à l'étude Asthma-E3N en 2011-2013 et qui a rapporté un diagnostic d'asthme ou des symptômes d'asthme dans les 12 mois précédant le questionnaire Asthma-E3N a été incluse. Les femmes ayant déjà eu des remboursements des traitements de l'ACO en 2005 ont été exclues.

Après une première phase décrivant les caractéristiques des femmes à l'inclusion, l'analyse principale a consisté en une régression logistique pour étudier les associations entre les variables individuelles (IMC, tabagisme, niveau d'éducation) et phénotypiques (âge de début de l'asthme, statut allergique) et la survenue d'ACO. Les données manquantes ont été imputées par la méthode de l'imputation multiple. Chaque variable a été préalablement étudiée dans un modèle univarié puis forcée dans un modèle multivarié. Les relations entre les variables et la présence d'ACO ont été estimées à l'aide du test de Wald. Des analyses de sensibilités ont été réalisées afin de tester la robustesse de nos résultats à différentes définitions de l'ACO. Pour

les trois analyses réalisées, nous avons respectivement utilisé un seuil de remboursement du traitement de l'ACO plus élevé (6 versus 4), une définition du traitement de l'ACO basée uniquement sur les remboursements de LAMA (seules les femmes ayant eu au moins 4 remboursements de LAMA au cours d'une année de la période d'étude étaient considérées comme ayant de l'ACO) et enfin, une population d'étude restreinte aux femmes jamais exposées ou régulièrement exposées au traitement de l'ACO (les 2 extrêmes). Une dernière analyse de sensibilité a été réalisée en considérant l'ensemble de la population, c'est-à-dire en incluant les femmes peu exposées parmi les non ACO.

Résultats

Concernant la sélection de la population, 4 240 femmes ont rapporté avoir déjà eu de l'asthme ou des symptômes d'asthme dans le questionnaire Asthma-E3N et n'avaient pas eu de remboursement de traitement de l'ACO à l'entrée dans l'étude.

A l'entrée dans l'étude, la moyenne d'âge était de $64,5 \pm 6,1$ ans (étendue : 55-82 ans). La plupart des femmes avaient un haut niveau d'éducation (environ 90%). Un tiers des femmes était en surpoids ou obèse, la moitié n'avait jamais fumé et peu était des fumeuses actuelles (3,8%). Presque trois quarts des femmes ont rapporté des symptômes d'asthme dans les 12 mois précédant le questionnaire Asthma-E3N et un tiers a déclaré un début d'asthme après 40 ans.

Parmi les 4 240 femmes incluses, 5,9% d'entre elles ont été exposées au traitement de l'ACO au cours de la période d'étude. Dans les 12 mois précédant le questionnaire Asthma-E3N, les femmes avec de l'ACO avaient plus de symptômes d'asthme ($p < 0,0001$), de crises d'asthme ($p < 0,0001$) et d'exacerbations ($p < 0,0001$) que les femmes sans ACO.

Le risque de survenue d'ACO, ajusté sur les autres variables, était significativement plus élevé chez les femmes obèses comparé à celles avec un IMC normal (ORa [IC95%], 1,79 [1,21-2,64]), chez les fumeuses actuelles que chez les non fumeuses (ORa [IC95%], 3,30 [1,96-5,67]) et parmi les femmes ayant eu un asthme à début tardif comparé aux femmes ayant eu un asthme plus jeune (ORa [IC95%], 1,44 [1,04-1,98]). Le risque de survenue d'ACO était aussi significativement augmenté chez les fumeuses actuelles comparé aux ex-fumeuses (ORa [IC95%], 2,79 [1,66-4,70]). Aucune association n'a été mise en évidence entre la survenue d'ACO et le niveau d'éducation ou l'allergie.

Les résultats de l'analyse multivariée étaient similaires dans les analyses de sensibilité.

Discussion

Cette étude pharmaco-épidémiologique a mis en évidence des associations positives entre la survenue d'ACO et des facteurs de risque attendus tel que l'obésité, le tabac actuel et l'asthme à début tardif. Ces résultats apportent des éléments en faveur de la validité de l'approche innovatrice consistant à identifier la survenue de l'ACO chez des individus asthmatiques à l'aide des bases de remboursement des médicaments.

Forces et limites de l'étude

Les premières critiques concernent la population d'étude. La population étudiée est composée uniquement des femmes âgées de plus de 55 ans à l'entrée dans l'étude, majoritairement des enseignantes, donc avec un niveau socioéconomique plus élevé qu'en population générale. Cette homogénéité peut à la fois être une faiblesse, puisque qu'elle entraîne des spécificités qui ne permettent pas de généraliser nos résultats à la population générale, mais aussi une force puisque cela permet de réduire les biais de confusion. Avec une population de plus de 55 ans,

notre étude permet de cibler une population à fort risque de développer un ACO. Cependant on ne peut pas exclure un biais de survie en raison de l'âge élevé de ces femmes entraînant une sélection de femmes en meilleures santé.

Les données de la spirométrie, qui est le gold standard pour le diagnostic de la BPCO, n'étaient pas disponible dans notre étude ce qui ne nous a pas permis de valider objectivement notre approche (65). Cependant, cet examen n'est pas simple à réaliser pour avoir une bonne qualité des paramètres de spirométrie chez les personnes âgées, et son utilisation difficile à mettre en place dans le cadre d'une large cohorte, contrairement à l'approche pharmaco-épidémiologique. De plus, l'exploitation des données prospectives et exhaustives de la base de données de remboursement des médicaments, couplées à des données de questionnaires, nous ont permis d'apporter des éléments de qualité en faveur de cette approche.

Une des faiblesses de notre définition de l'ACO est l'absence de traitement spécifique pour ce syndrome mais le fait qu'on ait travaillé dans une population ayant confirmée par questionnaire avoir déjà eu de l'asthme, méthode précédemment décrite comme spécifique, l'introduction de traitement BPCO dans ce type de population permet de définir le traitement de l'ACO. La pathologie étant progressive et la prise en charge souvent tardive, notre approche détecte vraisemblablement les cas les plus sévères, entraînant une faible sensibilité mais une bonne spécificité de notre définition de l'ACO. Cependant, les analyses de sensibilité ont permis de confirmer la robustesse de nos résultats à la définition de l'ACO.

Comparaisons avec la littérature

Une majorité de nos résultats était cohérent avec la littérature. Cette étude était notamment en accord avec la littérature concernant le risque plus élevé de survenue d'ACO chez les fumeurs, dont l'hypothèse étiologique est renforcée par la relation dose-effet entre le nombre de paquet-

années et le risque de survenue d'ACO (76,82). L'association établie entre l'asthme tardif et la survenue d'ACO, retrouvée également dans la littérature, peut aussi être étayée par des arguments biologiques et cliniques (83). En effet, il a notamment été montré que l'asthme tardif est un phénotype plus sévère et plus progressif, avec un degré d'obstruction bronchique plus important (56,95). La plus faible prévalence des allergies chez les personnes âgées, dû à un système immunitaire moins performant, peut expliquer l'absence d'association entre les rhinites et l'ACO retrouvée dans notre étude et dans la littérature (79,80,96,97). Même si une absence de lien entre le niveau socioéconomique et la survenue d'ACO peut être aussi lue dans la littérature (75), on ne peut pas exclure qu'elle soit dû dans notre étude à un manque de variabilité de notre population d'étude et à une évaluation basée uniquement sur le niveau d'éducation.

Cependant, le risque plus élevé de survenue d'ACO chez les personnes obèses, comparé aux personnes ayant un IMC normal, n'est quant à lui pas cohérent avec la littérature (72,73,75). Cette association peut cependant s'expliquer à la fois par des éléments biologiques, le tissu adipeux entraînant un état inflammatoire neutrophilique identique à celui engendré par la BCPO, et des éléments cliniques (25,98,99). En effet, il existe différents phénotypes de BPCO, et on peut émettre ici l'hypothèse que les femmes asthmatiques de cette étude ont plutôt développé un phénotype associé à l'IMC comme le phénotype *blue bloater* qui regroupe des patients BPCO plus obèse (100).

Conclusion

L'ensemble de ces associations, à l'exception de celle concernant l'obésité, est cohérent avec la littérature et repose sur des arguments cliniques et biologiques. Ces résultats permettent de conclure sur la pertinence de l'approche pharmaco-épidémiologique dans l'identification des patients ACO dans une population asthmatique.

Prospective study of asthma evolution towards Asthma-COPD Overlap: Pharmaco-epidemiological approach in the Asthma-E3N study.

1. Introduction

Asthma is one of the most common chronic airway diseases, that affects 300 million people in the world and leads to 346 000 deaths every year (1). Asthma prevalence significantly increased in the last decades in many countries in the world, including France, and a plateau seems to have been reached in most of the developed countries since the early 2000's (11,12). Asthma is a multifactorial disorder with both complex genetic, environmental and behavioral components (*e.g.*, allergens, tobacco smoke, air pollution, obesity...) (1). Asthma is responsible for considerable global morbidity and health-care costs. From clinical view point, asthma is a heterogeneous disease whose characterization led to the emergence of multiple phenotypes (1,45,46).

Asthma in the elderly is a distinct phenotype of growing interest in the context of population ageing. Asthma management in the elderly is hampered by comorbidities, potentially leading to misdiagnosis and difficult-to-control disease (1,54). In particular, the distinction between asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not easy because of shared clinical features. Even if these two diseases were initially defined as two different entities with distinct therapeutic management, it is now well recognized that asthma and COPD can overlap in some patients and define the Asthma-COPD Overlap (ACO) (66).

ACO is defined by consensus as being “*characterized by persistent airflow limitation with several features usually associated with asthma and several features usually associated with COPD. The ACO is therefore identified in clinical practice by the features that it shares with both asthma and COPD*” (66). The evolution of asthma towards ACO affects between 16% and 31% of individuals depending on countries, gender and age (75–78). ACO has a significant impact from a clinical and public health point of view; it is characterized by more frequent exacerbations, lower quality of life, faster lung function decline, higher mortality, and higher healthcare use than in asthma or in COPD apart (66).

Several approaches can be considered to characterize ACO in epidemiological studies on asthma. The most commonly used methods are either difficult to set up in the context of large epidemiological studies (spirometry) or not enough specific of COPD (questionnaires) in the general population (65). The use of drug administrative databases is an innovative and growing approach with some advantages as a large, continuous and longitudinal collection of data (88).

The relevance of the pharmacoepidemiological approach based on drug administrative databases to identify ACO patients has never been assessed. Despite that asthma and COPD managements rely on the same treatments (*i.e.*, inhaled beta2-agonists), their therapeutic strategies differ according to international guidelines (specific combinations, order of treatment administration) (1,65). For instance, inhaled beta2-agonists are not recommended in monotherapy in asthma. Otherwise, long-acting muscarinic antagonists were exclusively recommended in COPD until 2016.

We aimed to identify asthma evolution towards ACO among elderly women using a pharmaco-epidemiological approach. The specific objectives were: 1) to identify women moving from asthma to ACO by the analysis of their therapeutic management from drug administrative

databases, and 2) to analyze individual and phenotypic risk factors associated with asthma evolution towards ACO and to compare them with those found in the literature.

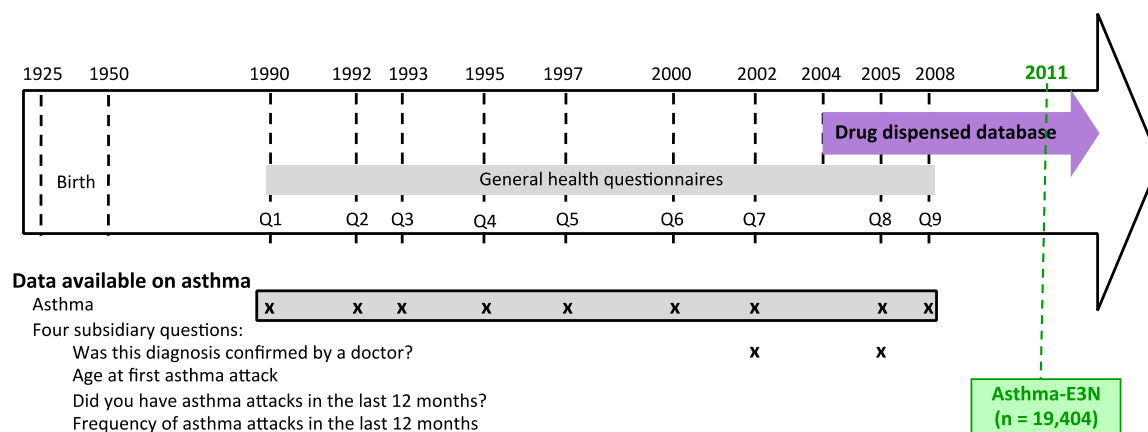
2. Population and Methods

2.1. Study population

2.1.1. The Asthma-E3N study

The Asthma-E3N study is a nested case-control study from the E3N cohort (Figure 6). The E3N study (PI: previously Françoise Clavel-Chapelon and now Marie-Christine Boutron-Ruault and Gianluca Severi) is a French prospective study conducted on the role of diet and hormonal factors on cancer onset. It is the French component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study, coordinated by the International Agency for Research on Cancer. The E3N study initiated in 1990 includes 98,995 French women belonging to a national health insurance plan (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN)) covering mostly teachers, aged 40-65 years at baseline. Respiratory health data have been available since 1992. From 1992 to 2000, a single and repeated question was asked to all women ("Have you ever had asthma attacks?"). Detailed questions from international tools (BMRC/ECSC; American Thoracic Society; questions from the ECRHS; and the frequency of asthma attacks in the previous 12 months before questionnaire) were introduced in questionnaires from 2002 onwards. Furthermore, the Asthma-E3N study (PI: Raphaëlle Varraso) was conducted in 2011-2013 among the 7,100 women with asthma and 14,200 randomly selected aged-matched women without asthma to improve the phenotypic characterization of asthma. A self-completed questionnaire on respiratory health, using standardized and validated questions was used. In addition to detailed questionnaires, reimbursements for non-hospital medications have been comprehensively collected from the MGEN database for each woman since 2004.

Our study was conducted among women who confirmed to have ever had asthma at the Asthma-E3N questionnaire. Thus, women who participated to the Asthma-E3N study in 2011-2013 and who reported asthma diagnosis or some asthma symptoms in the last 12 months before the Asthma-E3N questionnaire were included. Women already using ACO treatments in 2005 were excluded.



MGEN, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

Figure 6: Design of the E3N study.

2.1.2. ACO definition

ACO definition was based on a pharmacoepidemiological approach using Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system from the MGEN database. All medications with a R03 ATC code (i.e., drugs for obstructive airway diseases) were included in this analysis.

ACO onset was studied among women with asthma belonging to the Asthma-E3N study from 2006 to 2013 because of tiotropium (LAMA) marketing authorization obtained in 2005. We defined ACO treatment in our population by the reimbursements of LAMA and/or LABA canisters without concomitant ICS intake or with concomitant intake of ICS combined with

LABA during this period (69). Taking advantage of the longitudinal data, we identified 5 longitudinal ACO medication profiles, using a threshold of 4 reimbursements of LAMA and/or LABA per year to define a regular exposure as used in previous studies (Table 3).

Table 3: ACO medication profiles

| Profile of exposure to ACO treatments | Type of use of ACO treatments* : |
|---------------------------------------|--|
| Never exposed | Never from 2006 to 2013 |
| Little exposed | ≥ 1 reimbursement but never ≥ 4 /year |
| Exposure cessation | ≥ 4 /year for at least 1 year but 0 in each following year |
| Irregularly exposed | ≥ 4 /year for at least 1 year and but < 4 in some following years |
| Regularly exposed | ≥ 4 /year for at least 1 year and in each following year |

* LAMA or LABA without concomitant ICS intake or with concomitant intake of ICS combined with LABA

The women “little exposed” had intermediate clinical characteristics between “never exposed” group and the other groups ([Annex 2](#)). They were younger, and had lower frequency of symptoms and a less severe disease than the groups with ACO treatment ($p < 0.05$). Moreover, more than three quarter of these women did not use ACO treatment in the following years. These clinical differences between the women “little exposed” and the others led to difficulties in determining their phenotype (probably a mix of women with and without ACO). Thus, in order to avoid any misclassification bias and to reinforce the specificity of our ACO onset definition, we decided to exclude these “little exposed” women from our ACO definition. The women without ACO were thereby defined as “never exposed” women (*i.e.*, no ACO treatment reimbursement from 2006 to 2013).

2.1.3. Definitions of individual and phenotypic variables

We considered the following characteristics from the Asthma-E3N self-questionnaire, defined as potential risk factors of COPD or ACO, or as aggravating factors of asthma severity or COPD

(allergy was included because of its significant prevalence in asthma justifying further research on its potential role in ACO onset) (Figure 7):

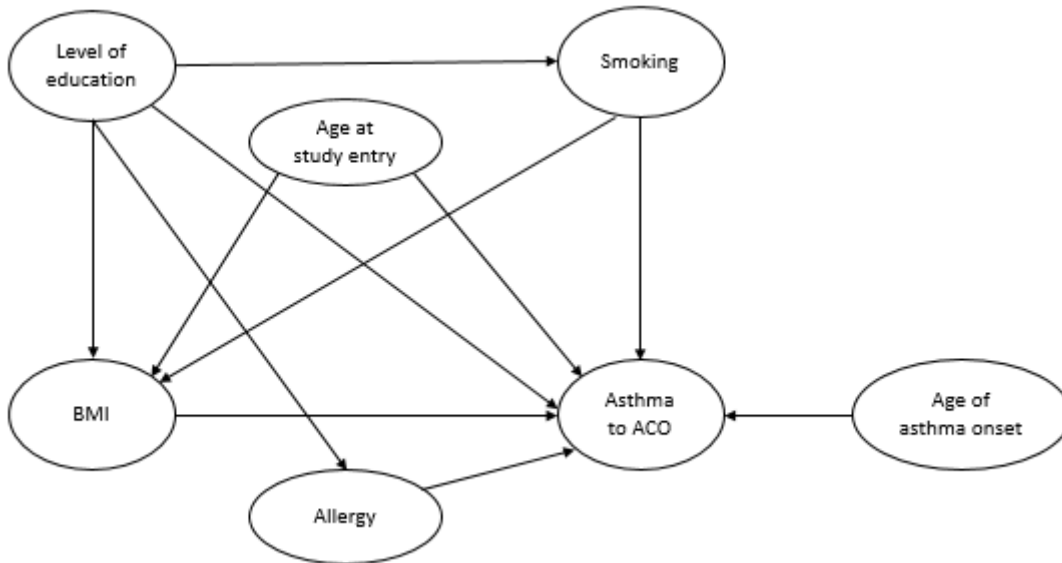


Figure 7: Directed Acyclic Graph (DAG)

- Individual characteristics at the study entry (2006)
 - **Body Mass Index (BMI)** partitioned in four classes: <20, [20-25[, [25-30[, >30 kg/m².
 - **Smoking** status in three categories: never, former or current smoker.
 - **Education level** in four classes (<High school; [<License]; [< Master]; ≥Master).

- Phenotypic characteristics
 - **Age at asthma onset** in two classes: ≥ 40 years old (late asthma-onset) vs. others (83).
 - **Allergy status** assessed by the question “Have you ever had an allergic rhinitis or hay fever?” in the Asthma-E3N questionnaire (binary variable).

The age at inclusion in our analysis was used as adjustment variable (continuous variable in years). We checked the linearity comparing the model using the age in continue and the model using age category based on the quartiles ([Annex 3](#)).

2.2. Missing data management

The loss of information because of missing data leads to a loss of statistical power and to potential bias in association estimates. The method chosen to take into account missing data is the multiple imputation method as it is the most effective and easiest method (101). Imputation is performed using information from variables associated with the variable to be imputed. However, multiple imputation implies two assumptions which have to be verified: i) proper multiple imputation, *i.e.*, the method incorporates adequate variability among the n imputation sets to ensure adequate inference, and ii) missing data are missing at random (MAR), *e.g.*, the probability for a data to be missing is related to some observed data but not to missing data. To assess the MAR assumption, the proportion of missing data and the missing completely at random pattern (*i.e.*, the propensity for a data to be missing is not related to any observed or missing data) were studied. Moreover, when analysing longitudinal data, the monotone pattern (*i.e.*, when data is missing at a certain measurement time for a subject, data are also missing for this subject at all following measurement times) or non-monotone pattern (*i.e.*, data are missing at any time for a subject but are observed at previous and posterior times) was determined for each missing variable. We conducted 20 imputations for model performance, as recommended for dataset with 10% to 30% missing information (102).

2.3. Statistical analysis

The description of women's characteristics at inclusion was performed in the whole population and according to the ACO status. Quantitative variables were described by their mean and standard deviation, and were compared by Student's t-test. Qualitative variables were described using their number and their frequency, and were compared with the Chi-2 or Fisher's tests.

The associations between ACO onset and the studied determinants were estimated by logistic regression in imputed data. The choice of this model was justified by the absence of competitive risk and the closed-population in our study. Moreover, the date of event was restricted to the year of the event and, thus, the exact time of transition between asthma and ACO could not be determined. This was another argument in favor of logistic regression model. The achievement of a multinomial logistic regression assessing the association between the different ACO medication profiles and determinants could not be envisaged due to the small number of women in each category. Each variable was first studied in univariate model, and then forced in a multivariable model. However, as allergy status, smoking and the BMI were potential intermediate variables in the relation between the education level and ACO-onset, the crude odd ratios were preferred for assessing this latter association ([Figure 7](#)). The education level being a confounding factor in the relation between ACO-onset and allergy status, smoking and BMI, this variable was included in the multivariable as adjustment factor. In the same way, BMI was a potential intermediate factor in the relation between smoking and ACO onset. Thus, we decided to take into account the crude ratio if it differed from the adjusted ratio. The loglinearity hypothesis was checked for quantitative variables. The adequacy of the models was confirmed thanks to Hosmer and Lemeshow test. Relations between the determinants and outcome were assessed with Wald's test.

In order to test the robustness of our results, we performed three sensitivity analyses. First, we considered a higher threshold of reimbursements of ACO treatments (6 *versus* 4 as defined *a priori*) therefore using a more specific definition. Secondly, we used only LAMA reimbursements to define ACO phenotype and not anymore the use of LABA (only women who took at least 4 reimbursements LAMA a year during the study period were considered as women with ACO). A further sensitivity analysis was conducted in a restricted population, by excluding women who were irregularly exposed or who stopped their ACO treatment in order to evaluate the associations between the two most contrasted exposure groups: never vs. regularly exposed women. A further sensitivity analysis was performed in the whole population, including women who were little exposed (group of subjects *a priori* excluded from the analysis) and defining them as women without ACO. We also performed an analysis without missing data (complete case) as sensitivity analysis to the method using the data with multiple imputation.

All analyses were performed with SAS 9.4.

3. Results

3.1. Study population

Among the 6,274 women who answered to the Asthma-E3N questionnaire (response rate: 88.3%), almost 70% (n = 4,328) reported ever asthma or asthma symptoms at the Asthma-E3N questionnaire (Figure 8). After the exclusion of women who took ACO treatment at the study entry, 4,240 women with ever asthma were included in our study.

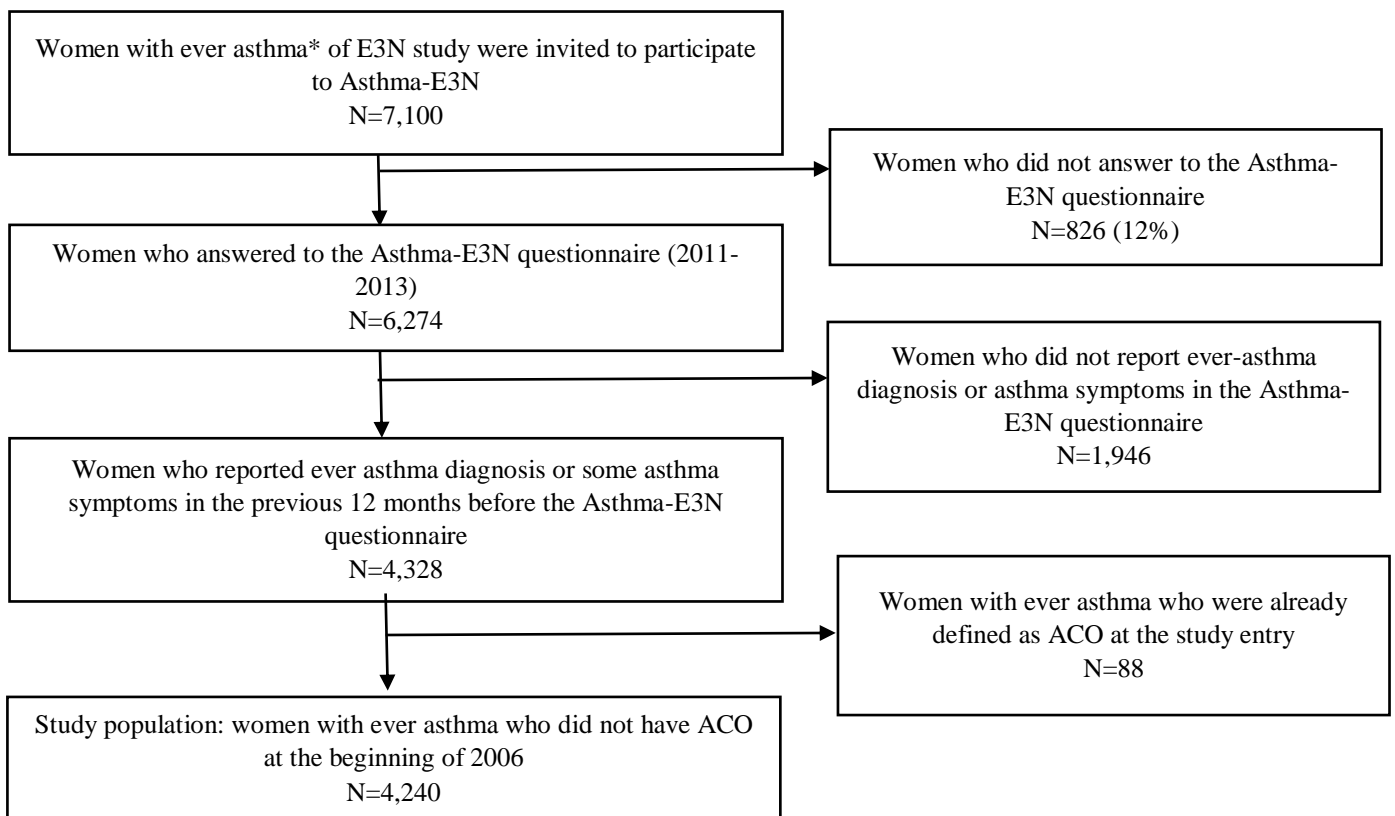


Figure 8: Flow-chart.

**women who answered positively at least once to the question « Have you ever had an asthma attacks? » between 1992 and 2005.*

At the study entry, the age averaged 64.5 ± 6.1 years old and ranged from 55 to 82 years (Table 4). Most of the women had a high school degree (about 90%) and about 40% had at least a

license. More than half of the women had a BMI in the normal range ([20-25]) and one third was overweight (BMI between 25 and 30) or obese (BMI greater than 30). Half of the women had never smoked and few were current smokers (3.8%). In former smokers, the average time since smoking cessation was 28 ± 13.9 years. In the previous 12 months before the Asthma-E3N questionnaire, almost three quarters of women had asthma symptoms, mainly shortness of breath (58.2%) and cough (48.0%), and one quarter reported at least one asthma attack. One-third of women reported an asthma-onset after 40 years. A large majority (72.1%) had ever rhinitis. Among the 4,240 women with ever asthma, 5.9% developed ACO over the study period.

3.1.1. ACO medication profiles

Among the 4,240 women with ever asthma included in this analysis, 86.6% of them were never exposed to ACO treatments over the 8-year period, 7.5% were little exposed and 5.9% met the definition of ACO treatment (Annex 2).

Among women with ACO onset ($n = 249$), 41.4% stopped their treatment, 14.5% were irregularly exposed, and 44.2% were regularly exposed during the study period (Table 5). Women “regularly exposed”, “irregularly exposed” and “with exposure cessation” shared similar clinical features. Each category of ACO drug profile had a similar average age, similar proportions of women with different types of symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, difficulty breathing) and similar proportions of asthma attacks and exacerbations ($p > 0.05$). All the irregularly exposed women and 60% of the regularly exposed women were exposed to ACO treatments for at least 3 years, whereas a majority (58.3%) of women who stopped ACO treatments were exposed for a single year only.

Table 4: Descriptive analysis of the whole population and of women according to their ACO status

| | Women with asthma N=4240 | Women without ACO N=3673 | Women with ACO N=249 | P value | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| | N | | | | |
| Age in years, mean ± sd | 4240 | 64.5 (6.1) | 64.3 ± 6.0 | 66.6 ± 6.6 | < 0.0001 |
| Education level , n (%) | 4080 | | | | 0.40 |
| High School | | 438 (10.7) | 379 (10.7) | 29 (12.3) | |
| <License | | 2013 (49.3) | 1736 (49.0) | 114 (48.5) | |
| [License- Master[| | 824 (20.2) | 739 (20.8) | 40 (17.0) | |
| ≥ Master | | 805 (19.7) | 690 (19.5) | 52 (22.1) | |
| BMI , n (%) | 3859 | | | | 0.007 |
| < 20 | | 422 (10.9) | 363 (10.8) | 22 (9.8) | |
| [20-25[| | 2048 (53.1) | 1799 (53.7) | 106 (47.3) | |
| [25-30[| | 1010 (26.2) | 883 (26.3) | 60 (26.8) | |
| > 30 | | 379 (9.8) | 307 (9.2) | 36 (16.1) | |
| Smoking , n (%) | 4205 | | | | < 0.0001 |
| never | | 2108 (50.1) | 1837 (50.4) | 110 (44.3) | |
| former | | 1936 (46.0) | 1687 (46.3) | 117 (47.2) | |
| current | | 161 (3.8) | 121 (3.3) | 21 (8.5) | |
| Years since smoking cessation, mean ± sd | 1057 | 28.1 ± 13.9 | 28.7 ± 13.8 | 22.2 ± 14.8 | < 0.0001 |
| pack year (all smokers), mean ± sd | 1115 | 11.5 ± 14.6 | 10.6 ± 13.6 | 20.6 ± 19.6 | < 0.0001 |
| pack year (former smokers), mean ± sd | 972 | 10.6 ± 14.0 | 9.8 ± 12.8 | 18.9 ± 19.5 | < 0.0001 |
| pack year (current smokers), mean ± sd | 143 | 17.8 ± 17.3 | 17.2 ± 17.1 | 27.0 ± 19.5 | 0.04 |
| Asthma | | | | | |
| Symptoms in the last 12 months, n (%) | 3949 | 3009 (71.0) | 2509 (73.7) | 233 (95.6) | < 0.0001 |
| Asthma symptom score in the last 12 months, n (%) | 3266 | | | | < 0.0001 |
| 0 | | 1229 (37.6) | 1164 (41.1) | 18 (9.6) | |
| 1 | | 880 (26.9) | 787 (27.8) | 43 (22.9) | |
| 2 | | 472 (14.5) | 387 (13.6) | 43 (22.9) | |
| ≥ 3 | | 685 (21.0) | 497 (17.5) | 84 (44.7) | |
| Wheezing , n (%) | 4092 | 1374 (33.6) | 1072 (30.2) | 143 (59.6) | < 0.0001 |
| Cough , n (%) | 3967 | 1902 (48.0) | 1558 (45.4) | 169 (71.0) | < 0.0001 |
| Shortness of breath , n (%) | 3930 | 2300 (58.2) | 1871 (55.2) | 204 (84.3) | < 0.0001 |
| Breathing difficulty , n (%) | 4064 | | | | < 0.0001 |
| no difficulty | | 1669 (41.1) | 1566 (44.4) | 33 (13.9) | |
| continually | | 1624 (40.0) | 1387 (39.3) | 89 (37.4) | |
| repeatedly | | 567 (14.0) | 455 (12.9) | 64 (26.9) | |
| only rarely | | 204 (5.0) | 118 (3.4) | 52 (21.9) | |
| Bronchial state aggravation , n (%) | 4056 | 982 (24.2) | 740 (21.0) | 118 (50.6) | < 0.0001 |
| Asthma attack | | | | | |
| in the last 12 months, n (%) | 4067 | 1029 (25.3) | 787 (22.4) | 111 (46.3) | < 0.0001 |
| Age of beginning (years), n (%) | 3885 | | | | < 0.001 |
| ≥ 40 | | 1424 (36.7) | 1189 (35.2) | 104 (46.6) | |
| Exacerbations in the last 12 months, n (%) | 3290 | 434 (13.2) | 321 (11.4) | 61 (28.8) | < 0.0001 |
| Rhinitis ever , n (%) | 4048 | 2917 (72.1) | 2517 (71.7) | 169 (70.7) | 0.74 |

| | | | | | |
|---|------|-------------|-------------|------------|------|
| Eczema ever, n (%) | 4075 | 1409 (34.6) | 1244 (35.2) | 80 (33.6) | 0.62 |
| No family history of asthma, n (%) | 3950 | 3014 (76.3) | 2624 (76.5) | 163 (71.5) | 0.09 |

Table 5: Description of the ACO medication profiles

| | Exposure cessation N=103 (2.4%) | | Irregular exposure N=36 (0.9%) | | Regular exposure N=110 (2.6%) | |
|---|------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|
| | N | | N | | N | |
| Age at baseline, m ± SD | 103 | 65.7 (6.6) | 36 | 66.6 (6.8) | 110 | 67.4 (6.6) |
| COPD self-reported, n (%) | 74 | 34 (46.0) | 26 | 13 (50.0) | 73 | 35 (48.0) |
| Asthma symptom score in the last 12 months, n(%) | 79 | | 27 | | 82 | |
| 0 | | 6 (7.6)* | | 4 (14.8)* | | 8 (9.8)* |
| 1 | | 12 (15.2)* | | 1 (3.7)* | | 30 (36.6)* |
| 2 | | 28 (35.4)* | | 5 (18.5)* | | 10 (12.2)* |
| ≥ 3 | | 33 (41.8)* | | 17 (63.0)* | | 34 (41.5)* |
| Wheezing, n (%) | 99 | 61 (61.6) | 34 | 23 (67.7) | 107 | 59 (55.1) |
| Cough, n (%) | 98 | 66 (67.4) | 34 | 25 (73.5) | 106 | 78 (73.6) |
| Shortness of breath, n (%) | 102 | 90 (88.2) | 34 | 28 (82.3) | 106 | 86 (81.1) |
| Breathing difficulty, n (%) | 97 | | 36 | | 105 | |
| no difficulty | | 13 (13.4) | | 5 (13.9) | | 15 (14.3) |
| continually | | 35 (36.1) | | 13 (36.1) | | 41 (39.1) |
| repeatedly | | 28 (28.9) | | 13 (36.1) | | 23 (21.9) |
| only rarely | | 21 (21.7) | | 5 (13.9) | | 26 (24.8) |
| Bronchial state aggravation, n (%) | 95 | 48 (50.5) | 34 | 19 (55.9) | 104 | 51 (49.0) |
| At least one asthma attacks over the last 12 months before the Asthma-E3N questionnaire | 99 | 47 (47.5) | 36 | 18 (50.0) | 105 | 46 (43.8) |
| At least one exacerbations over the last 12 months before the Asthma-E3N questionnaire | 87 | 28 (32.2) | 30 | 8 (26.7) | 95 | 25 (26.3) |
| Duration of the exposure (year), mean ± sd | 103 | 1.8 (1.4)* | 36 | 6.6 (1.2)* | 110 | 3.7 (2.3)* |
| 1 | | 60 (58.3) | | 0 | | 24 (21.8) |
| 2 | | 23 (22.3) | | 0 | | 21 (27.3) |
| ≥ 3 | | 20 (19.4) | | 36 (100) | | 65 (59.1) |

*Significant difference between women with treatment stop, irregular exposure and regular exposure (P< 0.05)

3.1.2. Therapeutic management

Among women without ACO, 41% did not use any treatment for obstructive airway diseases, whereas 76.3% of women with ACO had at least 4 LAMA reimbursements in at least one year and 17.3% had at least 4 LABA reimbursements without other respiratory treatment (i.e., LABA monotherapy) in at least one year (Table 6). Almost all women with ACO (98.0%) had at least one reimbursement of ICS, as compared to 59% among those without ACO (p<0.0001). Similarly, women with ACO had more often reimbursements of ICS and LABA as compared to the others (p<0.0001).

Table 6: Description of respiratory treatments* reimbursements of the women between 2003 and 2013.

| | Women without ACO N=3,673 | Women with ACO N=249 | P value |
|---|------------------------------|-------------------------|---------|
| No respiratory treatment*, n (%) | 1,511 (41.1) | - | |
| LAMA reimbursement: | | | |
| at least 4 reimbursements in a year [§] , n (%) | - | 190 (76.3) | |
| at least 4 reimbursements without other respiratory treatment in a year [§] , n (%) [†] | - | 27 (14.2) | |
| LABA reimbursement (without other respiratory treatment in a year [§]) | | | |
| at least 4 reimbursements in a year [§] , n (%) | | 43 (17.3) | |
| Corticosteroid reimbursement (associated or not with LABA): | | | |
| at least one reimbursement in a year [§] , n (%) [§] | 2,166 (59.0) | 244 (98.0) | <0.0001 |
| at least 4 reimbursements in a year [§] , n (%) | 1,039 (28.3) | 215 (86.3) | <0.0001 |
| Corticosteroid + LABA reimbursements | | | |
| at least one reimbursement in a year [§] , n (%) | 1,536 (41.8) | 222 (89.2) | <0.0001 |
| at least 4 reimbursements in a year [§] , n (%) | 786 (21.4) | 179 (71.9) | <0.0001 |

*Corresponding to the R03 ATC class.

[§] between 2006 and 2013.

[†] Percentage among women who had at least 4 LAMA reimbursements in a year

3.2. Association between individual and phenotypic characteristics and ACO onset

3.2.1. Description of missing data

The missing data were distributed according to a monotone pattern. The database contained 7.4% of missing data ([Annex 4](#)). One quarter of women had no missing data and almost 60% had 1 to 3 missing data ([Annex 5](#)). The hypothesis of missing completely at random (MCAR) as missing data mechanism was refuted ($p < 0.0001$). The rejection of this latter hypothesis and the low proportion of missing data in our database allowed us to assume that the missing data followed a MAR pattern and thus, to use multiple imputation to handle missing data.

3.2.2. Estimated associations between ACO and the selected risk factors

The adequacy of all the models were confirmed ($p > 0.05$).

ACO was most prevalent among obese women ($p = 0.007$), current smokers ($p < 0.0001$) and among women who had a late asthma onset (≥ 40 years old) ($p < 0.001$) than women without ACO (Table 4). In the previous 12 months before the Asthma-E3N questionnaire, women with ACO had more asthma symptoms ($p < 0.0001$), more asthma attacks ($p < 0.0001$), more exacerbations ($p < 0.0001$), and had more aggravation of their bronchial state ($p < 0.0001$) than women without ACO.

The univariate analysis and the multivariate analysis showed similar magnitudes of estimates (Table 7). For both BMI and educational level, the estimated association with ACO-onset from the crude and adjusted model were similar. In the multivariate analysis, the adjusted-risk of ACO onset was significantly higher among obese women than among those with a normal BMI (aOR [CI95%], 1.79 [1.21-2.64]), among current smokers than among never smokers (aOR [CI95%], 3.30 [1.96-5.67]) and among women with late-asthma onset (≥ 40 years old) than among women with earlier age at asthma onset (aOR [CI95%], 1.44 [1.04-1.98]). Moreover, the risk of ACO-onset was statistically significantly higher among current compared to former smokers (aOR=2.79, 95% CI [1.66-4.70]). The *odds ratio* of ACO onset also increased with age, by 83% every 10 years (aOR [CI95%], 1.83 [1.49-2.24]). No association was found between ACO onset and education level or ever rhinitis.

Table 7: Univariate and multivariate analyses of the association between ACO onset and individual and phenotypic characteristics of women

| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---|---------------------|----------|-----------------------|----------|
| | OR [CI95%] | P value | aOR* [CI95%] | P value |
| IMC | | | | |
| < 20 | 1.05 [0.68-1.61] | 0.83 | 1.02 [0.64-1.60] | 0.94 |
| [20-25] | 1.00 | | 1.00 | |
| [25-30] | 1.14 [0.82-1.58] | 0.43 | 1.12 [0.80-1.55] | 0.52 |
| > 30 | 1.86 [1.26-2.73] | 0.002 | 1.79 [1.21-2.64] | 0.003 |
| Education level | | | | |
| High School | 1.18 [0.78-1.79] | 0.44 | 1.06 [0.69-1.64] | 0.78 |
| <License | 1.00 | | 1.00 | |
| < Master | 0.83 [0.57-1.20] | 0.32 | 0.92 [0.63-1.34] | 0.67 |
| ≥ Master | 1.18 [0.84-1.64] | 0.34 | 1.19 [0.85-1.67] | 0.36 |
| Smoking (%) | | | | |
| never | 1.00 | | 1.00 | |
| former | 1.16 [0.88-1.51] | 0.29 | 1.19 [0.91-1.57] | 0.22 |
| current | 2.92 [1.77-4.83] | < 0.0001 | 3.33 [1.96-5.67] | < 0.0001 |
| Age of asthma beginning | | 0.006 | | 0.03 |
| < 40 | 1.00 | | 1.00 | |
| ≥ 40 | 1.57 [1.14-2.16] | | 1.44 [1.04-1.98] | |
| Rhinitis ever | | 0.69 | 1.03 [0.77-1.38] | 0.88 |
| Age at study entry, for 10 years | | < 0.0001 | 1.83 [1.49-2.24] | < 0.0001 |

* aOR : adjusted OR

3.3. Sensitivity analyses

Results from the multivariate analysis remained similar in the sensitivity analyses relying on a higher threshold of reimbursement (≥ 6) or on restriction to LAMA reimbursements for the definition of ACO (Table 8). The sensitivity analysis restricted to a subpopulation of the cohort (women regularly exposed to ACO treatment *vs.* women never exposed) showed similar magnitudes of the estimates, but the association was no longer significant for the age of asthma onset. The sensitivity analysis considering “little exposed” women as women without ACO also showed similar results to multivariate analysis. Results were unchanged in the “complete case” analysis (Annex 6).

Table 8: Sensitivity analyses of the association between ACO onset and individual and phenotypic characteristics of women

| | Sensitivity Analysis | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|----------|--------------------|---------|----------------------------|----------|--|---------|---------------------------|----------|
| | Higher Threshold (>6) | | LAMA reimbursement | | Never vs Regularly exposed | | With little exposure considered as non-ACO | | Completely cases analysis | |
| | aOR [CI95%] | P value | aOR [CI95%] | P value | aOR [CI95%] | P value | aOR [CI95%] | P value | aOR [CI95%] | P value |
| BMI | | | | | | | | | | 0.08 |
| < 20 | 0.71 [0.39-1.31] | 0.27 | 0.93 [0.54-1.61] | 0.80 | 0.49 [0.19-1.23] | 0.13 | 1.12 [0.67-1.87] | 0.66 | 1.07 [0.64-1.77] | |
| [20-25] | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| [25-30] | 1.13 [0.76-1.68] | 0.55 | 1.12 [0.75-1.67] | 0.59 | 1.01 [0.63-1.64] | 0.95 | 1.15 [0.83-1.60] | 0.41 | 1.11 [0.77-1.60] | |
| > 30 | 1.79 [1.13-2.85] | 0.01 | 2.06 [1.31-3.22] | 0.001 | 1.8 [1.02-3.15] | 0.04 | 1.99 [1.32-3.00] | 0.001 | 1.87 [1.17-2.99] | |
| Education level | | | | | | | | | | 0.97 |
| High School | 1.19 [0.75-1.88] | 0.46 | 0.89 [0.54-1.48] | 0.66 | 1.20 [0.68-2.13] | 0.53 | 1.09 [0.72-1.66] | 0.69 | 1.08 [0.65-1.80] | |
| <License | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| < Master | 0.94 [0.61-1.43] | 0.76 | 0.87 [0.57-1.35] | 0.54 | 0.87 [0.50-1.52] | 0.63 | 0.94 [0.65-1.37] | 0.76 | 1.10 [0.74-1.64] | |
| ≥ Master | 1.06 [0.70-1.59] | 0.79 | 1.21 [0.82-1.79] | 0.34 | 0.88 [0.50-1.54] | 0.65 | 1.18 [0.84-1.67] | 0.34 | 1.02 [0.68-1.54] | |
| Smoking (%) | | | | | | | | | | <0.001 |
| never | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| former | 1.17 [0.86-1.61] | 0.31 | 1.26 [0.92-1.73] | 0.14 | 1.24 [0.83-1.86] | 0.29 | 1.20 [0.91-1.58] | 0.19 | 1.09 [0.79-1.50] | |
| current | 3.95 [2.26-6.90] | < 0.0001 | 2.91 [1.58-5.36] | <0.001 | 2.80 [1.18-6.66] | 0.02 | 3.05 [1.82-5.10] | <.0001 | 3.20 [1.74-5.87] | |
| Age of asthma beginning | | 0.01 | | 0.003 | | 0.29 | | 0.02 | | < 0.01 |
| < 40 | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| ≥ 40 | 1.51 [1.10-2.08] | | 1.62 [1.18-2.22] | | 1.38 [0.75-2.51] | | 1.39 [1.06-1.82] | | 1.57 [1.16-2.14] | |
| Rhinitis ever | 1.05 [0.76-1.46] | 0.77 | 0.97 [0.70-1.35] | 0.87 | 0.81 [0.54-1.22] | 0.32 | 1.01 [0.75-1.36] | 0.94 | 1.07 [0.76-1.50] | 0.70 |
| Age at study entry, for 10 years | 1.91 [1.52-2.39] | < 0.0001 | 1.97 [1.57-2.47] | <0.0001 | 2.13 [1.59-2.86] | < 0.0001 | 1.79 [1.46-2.19] | <.0001 | 1.79 [1.40-2.28] | < 0.0001 |

* aOR : adjusted OR

4. Discussion

4.1. Main results

Our pharmacoepidemiological study conducted among elderly women with asthma showed positive associations between ACO onset and some expected risk factors such as obesity, current smoking, and late onset asthma. However, education level and atopy were not associated to ACO onset in our study.

These results provide first evidences in favor of the validity of the proposed innovative approach consisting in the identification of ACO onset among individuals with asthma using drug administrative databases.

4.2. Strengths and weaknesses of the study

4.2.1. Population

The E3N cohort is exclusively composed of elderly women belonging to the National Education system, therefore constitutes a population with specific characteristics. Participants to the E3N cohort, mostly teachers, had an average higher socioeconomic status (SES) than the general population. SES may have some repercussions on the risk factors for ACO onset. For instance, several studies showed that a lower SES is associated to a higher risk of overweight/obesity and active smoking, particularly among women (103–106). SES can also impact on health care access, a higher SES facilitating access to care (107). Moreover, asthma in elderly women is a particular phenotype which is more prevalent and more severe than in old men (14). Given these cohort specificities, our results are not directly generalizable to the general population.

However, this population had the advantage to be homogeneous. All these women worked in the National Education system and were born between 1925 and 1950. Thus, these women tend to be exposed to the same risk factors (*e.g.*, occupational exposure), to have similar health care access, and to have been exposed to the same prevention and sensitivity campaigns (*e.g.*, tobacco control campaigns). This homogeneity is a strength as it reduced risk for confounding bias.

Women included in this study have been followed since 1990, and regularly answered questionnaires. We included in our study only women who completed the Asthma-E3N questionnaire and who were therefore alive at that time (2011-2013). Thus, a survival bias may have occurred by including “healthier” women, which might bias the prevalence of ACO, the frequency of symptoms, and asthma severity, but probably not bias the estimated associations except if death before 2011 is caused by individual and phenotypic characteristics that might be related to ACO onset (*e.g.* smoking).

The response rate in the Asthma-E3N study was high (88%), which limited the risk for population selection. The prevalence of current asthma in the general population being around 6% and that of ACO being between 16 to 31% of people with asthma, this high response rate enabled us to constitute an important study population (11,75–78).

4.2.2. Pharmacoepidemiological approach

The MGEN drug administrative database provides prospective and exhaustive data on non-hospital drug consumption at the individual level since 2004. This makes therefore possible to assess the initiation of a specific treatment and to determine its consumption evolution over several years. This accurate characterization of drug use reimbursements minimizes risk for

misclassification bias, in particular by excluding women little exposed. However, previous studies indicate that treatment adherence is not good in chronic diseases, therefore reimbursements do not accurately estimate the actual drug consumption or the severity of the disease (108,109). This common weakness of pharmacoepidemiological studies based on drug administrative databases might lead to classification bias. Nevertheless, as compared to questionnaire data, this approach avoid memory biases, thus is expected to be more reliable in old populations. The exhaustivity in data collected through this approach reduces the potential for selection bias and maximized the power of the study. The possibility of coupling drug administrative data with data from the Asthma-E3N questionnaire provides a unique platform for research.

To establish COPD diagnosis, spirometry is required as it is the most reproducible and objective measurement of airflow limitation (65). This information was not available in our study, therefore we could not validate our method relying on drug reimbursement data. However, high quality spirometry cannot be easily performed in large population-based cohort, as in the E3N cohort, and in the elderly, a specific population with respiratory capacity limitations. An argument supporting the interest in pharmacoepidemiological approach relies on the difficulty to define COPD by questionnaire. Studies relying on self-reported COPD provide the lowest COPD prevalence estimates, probably related to the under-diagnosis and the under-recognition of COPD (65). Questionnaires usually use non-specific symptoms (*e.g.*, chronic bronchitis, dyspnea), which make subjective participants' answers, and/or unknown terms such as emphysema or COPD (110). A single study validating this method was conducted in a health professional cohort, a very specific population with probably better knowledge about COPD (111). In the Asthma-E3N population, the reliability of COPD diagnosis defined by self-

completed questionnaire is thought to not be optimal and encourage looking at the pharmacoepidemiological approach.

4.2.3. The ACO definition using a pharmacoepidemiological approach

The lack of specific treatment for ACO might lead to misclassification in our study. Indeed, the evidence based for treating ACO is very limited (1). Here, we used the differences in therapeutic management between asthma and COPD to identify ACO onset among women with asthma. ACO was defined by LABA or LAMA initiation over the study period. LABA monotherapy is not recommended for asthma and LAMA therapy had only the indication for COPD in our study period. Thus, the ACO definition chosen is specific to COPD therapeutic management. Using this definition, we made the hypothesis that MD prescriptions strictly follow the international guidelines for asthma and COPD management. We know that this is a strong hypothesis, and because there are overlaps between the treatments used for asthma and COPD, classification bias may have been generated (112,113). For example, combination of ICS and LABA may be prescribed for severe asthma and for severe COPD both (1,65). Nevertheless, the sensitivity analysis using a more specific ACO definition (LAMA only) showed similar associations and provide evidences for the robustness of our results.

Our ACO definition was defined by the number of reimbursements on each calendar year. Some women defined as “little exposed” (therefore not defined as ACO in our main analysis) might be identified as ACO by considering another 12-month period than the calendar year (*e.g.*, with 2 reimbursements from June to December and 2 another reimbursements at the beginning of the following year). This potential measurement error is expected to be limited as we have access to longitudinal data for 8 years.

It should be emphasized that we might have detected only severe ACO. Indeed, the evolution of asthma towards ACO is a progressive process, therefore the diagnosis and the delivery of treatments for ACO can take some time. The detection of ACO is even more complex in the elderly with the banalization of symptoms as explained previously. Therefore, some non-severe ACO were probably misclassified in non-ACO group resulting in sub-estimation of associations. Moreover, we cannot rule out the hypothesis that some of the “little-exposed” women had also ACO or were at the beginning of the transition process from asthma to ACO, leading to a potential selection bias. However, most of women belonging to the “little exposed” group had ACO treatments only during a single year, suggesting that these women may have experienced an episode of severe bronchitis requiring such additional treatment. Furthermore, the sensitivity analysis considering these women as women without ACO showed similar associations, indicating that the exclusion of this population from our ACO definition did not lead to any bias in our estimated association.

The age at asthma onset was self-reported, and is therefore prone to misclassification. Participants over 60 years might have difficulties to remember age at asthma onset. In particular, asthma can start during childhood, remit for a long period of time and re-emerge in adulthood. Some women who started to have late-onset asthma, might actually have a childhood-onset asthma that reactivate later in adult-life. This would lead to non-differential misclassification bias and therefore to an underestimation of the associations. However, it has been shown that the self-reporting of age at asthma-onset is a reliable information (114,115).

4.2.4. Confounding bias

Smoking is a confounding factor on the association between BMI and ACO onset. This variable was forced in the model to estimate adjusted-OR. However, some residual for confounding

biases may persist due to the impossibility to take into account the amount of smoking in the pack years. The risk of bronchial obstruction development among individuals with asthma is different according to the intensity and the duration of smoking (76,82). Passive exposure to cigarette smoking and occupational exposure (e.g., organic and inorganic dusts, chemical agents and fume), also contribute to COPD onset and can therefore be considered as risk factors for ACO (116). This information was not available in our database, which might have led to a residual confounding bias.

SES is a confounding factor for most of the studied factors. We only had access to education level that may lead to an incomplete adjustment. However, some studies showed education level differences between individuals with asthma and those with ACO but incomes has not been identified as a risk factor for ACO (79).

4.3. Comparisons with the literature

In patients with asthma, the overlap with COPD constitutes a severe evolution of the disease. ACO prevalence varies among studies from 16 to 31% among people with asthma according the study population and the ACO definition used (75–78). In the present study, we measured the cumulative incidence over 8 years, which is not comparable to the prevalence found in these latter studies. We can assume that the 8-year cumulative incidence of 5.9% might be underestimated given the potential survival bias and classification biases discussed earlier.

Smoking being the main risk factor of COPD, the higher risk of ACO onset among current smokers than never smokers is consistent with our a priori hypothesis. Previous studies have also reported a higher prevalence of current smokers among those with ACO than those with

asthma only (74,79). The etiological hypothesis of the relation between smoking and ACO onset is reinforced by previous studies which found a dose-response relationship between the number of pack-years and the risk of ACO onset (76,82). In the present study, the adjusted OR of ACO onset among current smoker was relatively similar when we compared to former smokers (OR [CI95%], 2.79 [1.66-4.70]) whereas Kiljander *et al* found lower and no significant odds ratio (OR [CI95%], 1.82 [0.95-3.47]) (76). The differences in results may be due to the population age and smoking status differences (18 to 70 years old and with a smoking history of at least 10 pack-years in Kiljander *et al*). Several studies revealed the considerable benefits of smoking cessation on respiratory function (117–119). Burchfield *et al* found that the lung function decline decreased significantly among people who have stopped smoking for 2 years, and highlighted that smoking cessation lead to a rapid return to the usual age-related decline observed in never smokers (117). In our study, the average time since smoking cessation (28 years) may explain that the risk of ACO onset was not different between never and former smokers, and similar between current and never/former smokers.

In the present study, we found a significantly higher risk of ACO onset in obese women than in women with a normal BMI range ([20-25kg/m²]). Inconsistently, previous studies found no association (OR [CI95%], 0.53 [0.23–1.23]) (76) or reported higher proportions of obese people among those with asthma only than those with ACO (72,73,75). Obesity is not considered as a risk factor of COPD onset but of disease severity (120). Several studies showed no association or even an inverse association between obesity and airflow obstruction (120–122). Obese people with asthma have a poor clinical response to ICS (123). Thus, we hypothesize that obese individuals with asthma might require different asthma management, as an increased use of bronchodilators (LABA) to compensate for the low efficacy of ICS, which can correspond to our ACO definition (*e.g.*, association of LABA + LABA combined with ICS). This might have

led to misclassification of obese women without ACO as women with ACO and thus, to the obesity-ACO association in our analysis.

Some biological arguments can also support this association found in the present study. There is a close interaction between adipose tissue and respiratory system. Its effects on the respiratory system range from structural modifications (decline of total lung capacity) to humoral alterations (124). Obesity is associated with an accumulation of fat around the rib cage which decreases its compliance and its ability to take a deep breath; these factors lead to an increase in breathing work and airway resistance (124,125). Moreover, adipose tissue is unfiltered by macrophages, which are a source of inflammatory cytokines such as TNF-alpha and IL-6 (98). These cytokines are involved in a process of airway inflammation stimulating neutrophils, which release some proteases responsible for mucus hypersecretion and alveolar destruction in COPD disease (25,99). In addition, some anti- and pro-inflammatory hormones production, namely adipokines, seem also to be modified and contribute to the increased inflammatory state (124). Neutrophilic inflammation dominates in COPD. Therefore, we assume that this chronic inflammatory state may lead to chronic bronchitis in asthma, considered as ACO.

In practice, clinicians have often distinguished two pathophysiologic types of COPD, usually named *pink puffer* and *blue bloater* (100). The second phenotype is associated with chronic bronchitis and is characterized by major problems of gas exchange, leading to hypoxemia and hypercapnia (100). It has also been shown that these patients are more often obese (whereas those with *pink puffer* are more often thin) (100). Thereby, we also hypothesized that the women with ACO in our study have more developed this COPD phenotype and that different phenotypes of ACO may exist, explaining the difference of results between our study and the others regarding the role of obesity.

The lack of association between SES and ACO onset may be explained by several reasons. First, the homogeneity of our population who had mainly a high education level may prevent us to identify difference in SES between women with and without ACO. In addition, the assessment of SES based only on education level may be incomplete to reflect SES. With SES estimated from the number of study years, Sorino *et al* did not evidenced any association in an Italian population, similar to ours regarding age and SES (75), whereas Fragoso *et al* found that US individuals with ACO had a lower education level than those with asthma only (29.7% and 12.5% of people with an education level below high school, respectively) (79).

In our study, the same proportion of women had rhinitis among women without ACO and those with ACO (71.7% and 70.7%, respectively), and no association was found between rhinitis and ACO onset (OR [CI95%], 1.03 [0.77-1.38]). This lack of association is consistent with results from other studies that used the same or other methods to detect atopy (anti-histaminic use, rate of Immunoglobulin E, skin prick test) (79,80,96,97). A study using skin prick test to identify participants with atopy found no independent association between atopy and fixed airway obstruction, but highlighted a higher risk among atopic smokers than no-atopic smokers (97). The little proportion of atopic smokers in our study population did not allow us to study this interaction. The prevalence of atopy is less frequent in the elderly due to changes in the immune system with aging which makes unlikely its involvement in the evolution of asthma towards an overlap with COPD.

The risk of ACO onset is higher in women with asthma onset after 40 years compared to those with asthma onset before this age (OR=1.44; 95% CI [1.04-1.98]). This result is consistent with that of the study conducted in the Copenhagen City Heart Study (83). It is recognized that late-onset asthma is a more severe and progressive asthma phenotype with a greater degree of

airflow obstruction (56,95). Moreover, it may also exhibit neutrophilic inflammation (64). Thus, these clinical and biological features reinforce the hypothesis of an association between late-onset asthma and ACO onset.

4.4. Contribution of this study to the research and public health

The use of drug administrative database in research is expanding. Our study supports the pharmacoepidemiological approach to identify ACO among individuals with asthma. This innovative method offers many advantages to advance research on this complex pathology. Although no specific treatment has been established for ACO, we have shown that our approach based on differences between asthma and COPD treatments is relevant. This approach is supported even in the study of complex diseases and widen the field of application of the drug reimbursement database in research. The method consisting of determining the dynamic of the treatment consumption over time using longitudinal data allowed us to improve the accuracy of the ACO definition. This approach warrants greater consideration in future work using such database.

Smoking being the major risk factor of COPD, its role in the evolution of asthma towards ACO was expected. Due to the serious severity of ACO disease widely described, the smoking prevention programs are important, and should be stressed among individuals with asthma. Our study also suggested the benefits of smoking cessation on the risk for ACO onset.

We identified late-onset asthma as an independent risk factor for ACO. These patients have to be identified as early as possible in order to bring prevention measures such as smoking cessation, regular monitoring, and appropriate therapy. However, this last point has to be deepened with clinical trials, which are insufficiently conducted.

5. Conclusion

The characterization of ACO by a pharmacoepidemiological approach reinforces the power of claims data in large epidemiological studies.

The present study confirms some associations between individual and phenotypic characteristics and ACO onset. Women with asthma that were older, obese, current smokers and who had a later age at asthma onset were at increased risk to develop ACO. To determine the existence of several ACO phenotypes, it would be interesting to use the same epidemiological approach in a COPD population analyzing asthma treatment reimbursements. The comparisons of the two populations with ACO identified would allow going further in ACO phenotypic characterization.

Further longitudinal analysis will also be conducted to identify comorbidities associated to ACO-onset among elderly women with asthma. An improvement of the characterization of the socioeconomic status, by integrated socioeconomic status defined at the individual- and area-level (*e.g.*, the French Deprivation Index) might also be the purpose of further investigations.

PERSPECTIVES

La reconnaissance de l'existence du syndrome de chevauchement asthme-BPCO par les sociétés *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) et GINA est un pas en avant dans la caractérisation phénotypique et la recherche clinique sur ce syndrome. Les recommandations publiées ont pour objectif d'aider le clinicien à identifier les patients atteints d'ACO et de les guider dans leur prise en charge. Cependant, aucune définition spécifique n'a pu être établie du fait d'un manque de connaissance sur les caractéristiques des patients concernés, sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et sur la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Dans le cadre de l'étude de l'ACO, l'approche pharmaco-épidémiologique est inédite et pertinente selon les résultats de notre étude. Actuellement en plein essor, cette approche est amenée à prendre une place importante dans les politiques de sécurité du médicament. Elle a pour but « d'évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments » (85). C'est dans cet objectif que les bases de données médico-administratives ont été mises à disposition des organismes publics. Afin d'utiliser au mieux les potentialités de ces bases, la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé crée le Système National des Données de Santé (SNDS), entré en vigueur le 1^{er} avril 2017. Le SNDS regroupe les principales bases de données de santé : les données de l'assurance maladie (base SNIIRAM), les données des hôpitaux (base PMSI), plus récemment les causes médicales de décès (base CépiDC), et prochainement les données liées au handicap (issues des MDPH), ainsi que des données issues des complémentaires santé. Cette base constitue ainsi une avancée considérable pour l'évaluation et l'amélioration de la santé des populations. De plus, la possibilité de coupler les données de cette base à celles d'études épidémiologiques est gage

d'une richesse d'informations. L'étude E3N est l'une des premières études à avoir couplé les données issues de questionnaires aux données médico-administratives. Dans l'étude de l'évolution de l'asthme vers l'ACO, cette implémentation de données offre de nouvelles perspectives dans l'étude des facteurs de risque tels que les comorbidités. On pourrait également envisager de coupler ces données de santé à des données environnementales et d'étudier notamment le rôle de la pollution de l'air dans l'évolution de l'asthme vers l'ACO. De plus, étendre l'étude réalisée à l'ensemble des données du SNDS permettrait de mesurer l'incidence de l'ACO en population. Bien évidemment, l'extension de l'AMM du tiotropium comme traitement d'appoint de l'asthme sévère en 2016 est une limite à cette approche. Il sera difficile de différencier ces deux pathologies simplement par la prise en charge à partir de cette date. Cependant, le couplage des bases de données médico-administratives aux bases de données des études épidémiologiques longitudinales permettra d'étudier l'évolution de prise en charge. Cette approche est à considérer sérieusement pour l'étude de l'ACO, mais doit être validée par d'autres approches telles que les données spirométriques.

L'étude que nous avons réalisée a mis en évidence des associations entre des caractéristiques individuelles et phénotypiques et la survenue d'ACO. En effet, les femmes asthmatiques qui étaient plus à risque d'évolution vers cette forme mixte asthme-BPCO étaient plus âgées, plus souvent obèses et fumeuses actives, et avaient plus souvent un asthme tardif. Il paraît très probable que l'ACO, comme l'asthme et la BPCO, sera séparé en plusieurs phénotypes dans le futur. Il serait intéressant, par exemple, d'utiliser la même approche pour identifier les patients avec une BPCO développant des caractéristiques de l'asthme et de confronter les phénotypes de ces deux populations évoluant vers un ACO. Dans l'attente d'une meilleure caractérisation de l'ACO et de ses facteurs de risque, cette étude confirme qu'il est important de limiter le tabagisme et l'obésité chez les personnes asthmatiques et de surveiller le bon contrôle de

l'asthme, notamment chez les patients avec un asthme à début tardif (1,56). L'adhésion au traitement est également un facteur pertinent dans le maintien du contrôle de la maladie, particulièrement chez les personnes âgées (1).

THÈSE SOUTENUE PAR : Clarisse MARCHAL

TITRE : Evolution de l'asthme vers le recouvrement asthme-BPCO : approche pharmaco-épidémiologique dans une population de femmes âgées.

CONCLUSION :

L'asthme de la personne âgée représente un phénotype particulier d'intérêt croissant en raison du vieillissement de la population. La distinction entre l'asthme et la BPCO n'est pas évidente, particulièrement chez les personnes âgées, d'autant plus qu'il est reconnu que des patients peuvent avoir des caractéristiques de ces deux maladies de façon concomitante, définissant le recouvrement Asthme-BPCO. L'ACO est caractérisé par une plus grande sévérité, avec des répercussions en termes cliniques mais aussi de santé publique. La prévalence estimée des patients avec un ACO est très hétérogène, variant de 12 à 55% selon les études, du fait de l'utilisation de différentes définitions de l'asthme, de la BPCO, et donc de l'ACO. L'approche pharmaco-épidémiologique est nouvelle et en plein essor pour identifier des patients dans de larges populations. Cette approche est inédite dans l'étude de l'ACO et pourrait être complémentaire aux approches usuelles (ex : spirométrie, questionnaires). Les objectifs de cette thèse étaient d'identifier, par une approche pharmaco-épidémiologique, les patients asthmatiques évoluant vers une forme de recouvrement avec la BPCO et d'étudier les facteurs de risques individuels et phénotypiques associés.

Une étude longitudinale a été conduite de 2006 à 2013 chez les femmes asthmatiques de l'étude Asthma-E3N, l'Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale, âgées de 55 à 82 ans à l'inclusion et adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale. L'analyse des données de remboursement des médicaments nous a permis d'identifier l'asthme évoluant vers l'ACO, en se basant sur les différences de stratégies thérapeutiques entre l'asthme et la BPCO et sur les dynamiques de consommation des traitements au cours du temps. Ces

données, étant couplées aux données individuelles et phénotypiques de l'étude Asthma-E3N, nous ont permis de valider notre approche en estimant les associations entre certains facteurs de risque identifiés et la survenue d'ACO.


Au cours de notre période d'étude (8 ans), 5,9% de cas incidents ont été rapportés parmi les 4240 femmes incluses. Ces femmes avec un ACO présentaient des caractéristiques significativement plus sévères que les femmes sans ACO. Le risque de développer un ACO était significativement plus grand chez les femmes obèses, les femmes fumeuses, les femmes ayant déclaré un asthme tardif et les femmes plus âgées. Aucun lien n'a été établi entre la survenue d'ACO et le niveau d'éducation ou la rhinite.

L'ensemble de ces associations, à l'exception de celle concernant l'obésité, est cohérent avec la littérature et repose sur des arguments cliniques et biologiques. Elles constituent des arguments en faveur de la pertinence de notre approche pharmaco-épidémiologique dans l'identification de l'asthme évoluant vers l'ACO. Même si la validation de cette méthode avec des données spirométriques (le gold standard) est nécessaire, on peut conclure que cette approche pharmaco-épidémiologique, novatrice et en plein essor, ouvre de nouvelles perspectives dans la surveillance et l'étude de l'ACO.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/01/2018

LE DOYEN



Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de l'Université
Pr. Michel SÈVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Pierrick BEDOUCH

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 6]. Available from: www.ginasthma.org
2. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978 Dec;118(6 Pt 2):1–120.
3. Torén K, Brisman J, Järholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest.* 1993 Aug;104(2):600–8.
4. Grassi M, Villani S, Marinoni A, ECRHS Group. European Community Respiratory Health Survey. Classification methods for the identification of “case” in epidemiological diagnosis of asthma. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(1):19–29.
5. Joseph CL, Foxman B, Leickly FE, Peterson E, Ownby D. Sensitivity and specificity of asthma definitions and symptoms used in a survey of childhood asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 1999 Oct;36(7):565–73.
6. Sanchez M. Evolution de l’asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI; 2015.
7. CépiDc - causes médicales de décès [Internet]. [cited 2016 Dec 26]. Available from: <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>
8. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 2016 08;388(10053):1545–602.
9. Com-Ruelle L, Grandfils N, Midy F, Sitta R. Les déterminants du coût médical de l’asthme en Ile-de-France. CREDES; 2002 Nov p. 120. Report No.: 516.
10. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med.* 2013 Mar 22;13:15.
11. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L’asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. IRDES; 2011 Jan p. 122. Report No.: 549 (biblio n°1820).
12. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L’asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. 2008 Dec p. 8. (Questions d’économie de la santé). Report No.: 138.

13. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Maesano A. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2014;(20).
14. Gonzalez-Barcala FJ, Aboal J, Valdes L, Carreira JM, Alvarez-Dobaño JM, Puga A, et al. Trends in adult asthma hospitalization: gender-age effect. *Multidiscip Respir Med.* 2011 Apr 30;6(2):82–6.
15. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998 Aug;12(2):315–35.
16. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;13(1):70–7.
17. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;39(4):518–26.
18. Stsepetova J, Sepp E, Julge K, Vaughan E, Mikelsaar M, de Vos WM. Molecularly assessed shifts of *Bifidobacterium* spp. and less diverse microbial communities are characteristic of 5-year-old allergic children. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Nov;51(2):260–9.
19. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function. *Science.* 2012 Apr 27;336(6080):489–93.
20. INSERM. Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme [Internet]. [cited 2017 Dec 7]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/179/?sequence=10>
21. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, Cookson WOC, Altmüller J, Ang W, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018 Jan;50(1):42–53.
22. Siroux V, González JR, Bouzigon E, Curjuric I, Boudier A, Imboden M, et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):439–52.
23. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier M-H, Aschard H, Boudier A, et al. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Respir.* 2015;32:822–40.
24. Leclerc J-M, Lajoie P, Chevalier P. Asthme et allergies chez l'enfant, facteurs environnementaux et programmes de prévention. *Inst Natl Santé Publique Qué.*
25. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008 Mar;8(3):183–92.
26. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Sep;118(3):551-559; quiz 560-561.

27. Mihalache A, Fitting J-W. L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien. *Rev Med Suisse*. 2014;10:2190–5.
28. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. 2011.
29. Information on Asthma | Asthma Resources and Helpful Tips [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.clinicalresearchcenter.com/resources/asthma>
30. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Oct;142(4):832–6.
31. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Apr;145(4 Pt 1):890–9.
32. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Löfdahl CG, et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J*. 1999 Nov;14(5):1038–43.
33. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002738.
34. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000 Aug 3;343(5):332–6.
35. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 May;153(5):1481–8.
36. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1405–11.
37. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000 May 20;320(7246):1368–73.
38. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 May 23;285(20):2583–93.
39. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006 Jan;129(1):15–26.

40. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*. 2002 Jan;19(1):182–91.
41. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ*. 2003 Mar 22;326(7390):621.
42. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD002314.
43. Ram FSF, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD003137.
44. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2017 Aug 7]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0288483.htm>
45. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 15;192(6):660–8.
46. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):716–25.
47. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Dec;2(6):645–648; quiz 649.
48. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy*. 2002 Jul;57(7):607–13.
49. Kanani AS, Broder I, Greene JM, Tarlo SM. Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2005 Mar;94(3):341–7.
50. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet Lond Engl*. 2006 Aug 26;368(9537):804–13.
51. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax*. 1992 Jan;47(1):14–8.
52. 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*. 2003 Sep;22(3):470–7.
53. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and Nonallergic Asthma Have Distinct Phenotypic and Genotypic Features. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017 Apr 6;172(3):150–60.
54. Radenne F, Verkindre C, Tonnel A-B. L'asthme du sujet âgé. 2003;95–103.

55. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy*. 2013;2013:538642.
56. Ariano R, Panzani RC. Late onset asthma in the elderly and its relationship with atopy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;44(2):35–41.
57. Hsu J-Y, King S-L, Kuo BI-T, Chiang C-D. Age of onset and the characteristics of asthma. *Respirol Carlton Vic*. 2004 Aug;9(3):369–72.
58. Vignola AM, Scichilone N, Bousquet J, Bonsignore G, Bellia V. Aging and asthma: pathophysiological mechanisms. *Allergy*. 2003 Mar;58(3):165–75.
59. Tonnel A-B. Asthme de la femme âgée : réalité et diagnostics différentiels. *Rev Fr Allergol*. 2013 Apr;53(3):208–11.
60. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest*. 1991 Oct;100(4):935–42.
61. Burr ML, Charles TJ, Roy K, Seaton A. Asthma in the elderly: an epidemiological survey. *Br Med J*. 1979 Apr 21;1(6170):1041–4.
62. Parameswaran K, Hildreth AJ, Chadha D, Keaney NP, Taylor IK, Bansal SK. Asthma in the elderly: underperceived, underdiagnosed and undertreated; a community survey. *Respir Med*. 1998 Mar;92(3):573–7.
63. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest*. 1999 Sep;116(3):603–13.
64. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1241–9.
65. Global Initiative for Chronic Lung Obstructive Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2017 [Internet]. [cited 2016 Nov 29]. Available from: www.goldcopd.org
66. Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Chronic Obstructive Disease. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitations: Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 30]. Available from: www.ginasthma.org
67. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD002991.
68. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 9;169(3):219–29.
69. Schatz M, Nakahiro R, Crawford W, Mendoza G, Mosen D, Stibolt TB. Asthma quality-of-care markers using administrative data. *Chest*. 2005 Oct;128(4):1968–73.

70. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Chatte G, Martin J, Van Ganse E. Asthma drug ratios and exacerbations: claims data from universal health coverage systems. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1378–86.
71. Fu J-J, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2014;87(1):63–74.
72. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, et al. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirol Carlton Vic*. 2015 Aug;20(6):940–6.
73. Montes de Oca M, Victorina Lopez Varela M, Laucho-Contreras ME, Casas A, Schiavi E, Mora JC. Asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America countries: the PUMA study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2017 May 19];17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401386/>
74. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014 Feb;145(2):297–304.
75. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med*. 2016 Oct;34:72–7.
76. Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015 Jul 16;25:15047.
77. Huang S, Vasquez MM, Halonen M, Martinez FD, Guerra S. Asthma, airflow limitation, and mortality risk in the general population. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):338–46.
78. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003 Apr;58(4):322–7.
79. Vaz Fragoso CA, Murphy TE, Agogo GO, Allore HG, McAvay GJ. Asthma-COPD overlap syndrome in the US: a prospective population-based analysis of patient-reported outcomes and health care utilization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:517–27.
80. Kurashima K, Takaku Y, Ohta C, Takayanagi N, Yanagisawa T, Sugita Y. COPD assessment test and severity of airflow limitation in patients with asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:479–87.
81. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998 Oct 22;339(17):1194–200.
82. Lee T, Lee YS, Bae Y-J, Kim T-B, Kim SO, Cho S-H, et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir Res*. 2011;12(1):1.

83. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Jun;4(6):454–62.
84. Montastruc J-L, Sommet A, Montastruc F, Moulis G, Bagheri H, DAMASEMICHEL C, et al. Qu'est-ce que la pharmacoépidémiologie ? *Bull Acad Natle Méd*. 2015;199(2–3):263–73.
85. Begaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. Troisième édition. ARME-Pharmacovigilance Editions; 1998. 239 p.
86. Olivier P, Montastruc J-L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Nov;15(11):808–12.
87. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Dec;21(12):1289–94.
88. Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche. 2012.
89. Zins M, Goldberg M. L'apport des bases de données d'origine administrative aux cohortes épidémiologiques : l'exemple de la cohorte Constances. *Société Fr Stat*. 2014 mai;2(2).
90. Sabin B. L'évaluation du bon usage du médicament en France : Définitions, enjeux et méthodes en pharmaco-épidémiologie. Université de Bordeaux; 2015.
91. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation>
92. ameli.fr - Sniiram [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/description-des-donnees-et-wiki-sniiram.php>
93. Eisner MD, Blanc PD, Omachi TA, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2011 Jan;65(1):26–34.
94. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 1999 May;13(5):1109–14.
95. Mathur S. Allergy and Asthma in the Elderly. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Oct;31(05):587–95.
96. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PloS One*. 2013;8(5):e62985.

97. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):42–8.
98. Canöz M, Erdenen F, Uzun H, Müderrisoglu C, Aydin S. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2008 Dec 1;31(6):E373-379.
99. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1785–8.
100. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of Pulmonary Medicine*. Elsevier Health Sciences; 2008. 397 p.
101. Rubin DB. Frontmatter. In: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 1987 [cited 2017 May 30]. p. i–xxix. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470316696.fmatter/summary>
102. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How Many Imputations are Really Needed? Some Practical Clarifications of Multiple Imputation Theory. *Prev Sci*. 2007 Aug 28;8(3):206–13.
103. Costa-Font J, Hernández-Quevedo C, Jiménez-Rubio D. Income inequalities in unhealthy life styles in England and Spain. *Econ Hum Biol*. 2014 Mar;13:66–75.
104. Merino Ventosa M, Urbanos-Garrido RMMMVG. Disentangling effects of socioeconomic status on obesity: A cross-sectional study of the Spanish adult population. *Econ Hum Biol*. 2016 Sep;22:216–24.
105. Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ, Crialesi R, Grötvedt L, Helmert U, et al. Educational differences in smoking: international comparison. *BMJ*. 2000 Apr 22;320(7242):1102–7.
106. Barnett R, Pearce J, Moon G. Community inequality and smoking cessation in New Zealand, 1981-2006. *Soc Sci Med* 1982. 2009 Mar;68(5):876–84.
107. van Doorslaer E, Masseria C, Koolman X. Inequalities in access to medical care by income in developed countries. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2006 Jan 17;174(2):177–83.
108. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54 Suppl 1:S57-60.
109. Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 Suppl 1:18–22; discussion 23.
110. Fuhrman C, Delmas M-C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France]. *Rev Mal Respir*. 2010 Feb;27(2):160–8.
111. Barr RG, Herbstman J, Speizer FE, Camargo CA. Validation of self-reported chronic obstructive pulmonary disease in a cohort study of nurses. *Am J Epidemiol*. 2002 May 15;155(10):965–71.

112. Bervar J-F, Chahine B, Tillie-Leblond I. Des recommandations de consensus à la pratique : les zones d'ombre. *Médecine Thérapeutique*. 2006;12(1).
113. Montealegre F, Chardon D, Vargas W, Bayona M, Zavala D. Measuring asthma disparities in Hispanics: adherence to the national guidelines for asthma treatment in emergency departments in Puerto Rico. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2004 Nov;93(5):472–7.
114. Torén K, Palmqvist M, Löwhagen O, Balder B, Tunsäter A. Self-reported asthma was biased in relation to disease severity while reported year of asthma onset was accurate. *J Clin Epidemiol*. 2006 Jan;59(1):90–3.
115. Mirabelli MC, Beavers SF, Flanders WD, Chatterjee AB. Reliability in reporting asthma history and age at asthma onset. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2014 Nov;51(9):956–63.
116. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet Lond Engl*. 2007 Sep 1;370(9589):751–7.
117. Burchfiel CM, Marcus EB, Curb JD, Maclean CJ, Vollmer WM, Johnson LR, et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jun;151(6):1778–85.
118. Buist AS, Nagy JM, Sexton GJ. The effect of smoking cessation on pulmonary function: a 30-month follow-up of two smoking cessation clinics. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Oct;120(4):953–7.
119. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009 Apr;24(4):457–63.
120. Sin DD, Jones RL, Man SFP. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1477–81.
121. Çolak Y, Marott JL, Vestbo J, Lange P. Overweight and obesity may lead to under-diagnosis of airflow limitation: findings from the Copenhagen City Heart Study. *COPD*. 2015 Feb;12(1):5–13.
122. Jones RL, Nzekwu M-MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006 Sep;130(3):827–33.
123. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006 Mar;27(3):495–503.
124. Bianco A, Nigro E, Monaco ML, Matera MG, Scudiero O, Mazzarella G, et al. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Apr;43:20–5.
125. Enright PL, Brusasco V. Obesity and risks of misclassification and over-treatment in COPD. *COPD*. 2015 Feb;12(1):3–4.

126. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med*. 2015 Sep;3(9):719–28.

ANNEXES

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Prévalence des caractéristiques phénotypiques de l’asthme, de la BPCO, et du recouvrement asthme–BPCO chez les adultes (126) | 98 |
| Annex 2: Description of never exposed women, little exposed women and women with ACO treatment reimbursements..... | 99 |
| Annex 3: Age linearity check | 99 |
| Annex 4: Number of missing data among each variable used in the study | 100 |
| Annex 5: Frequency of missing data among women | 100 |
| Annex 6: Univariate, multivariate and sensitivity analyses of the association between ACO-onset and individual and phenotypic characteristics of women using complete case | 101 |

Annexe 1 : Prévalence des caractéristiques phénotypiques de l'asthme, de la BPCO, et du recouvrement asthme–BPCO chez les adultes (126)

| (85) | Asthme | ACO | BPCO |
|---|--|---|--|
| Survenue d'asthme atopique infantile | Habituellement présent | Compatible avec le diagnostic | Rarement présent |
| Atopie, allergies, et antécédent familial | 100% | 64% | 25% |
| Asthme professionnel | Compatible avec le diagnostic | Occasionnellement présent | Rarement présent |
| Rhinite allergique | 59% | 55% | 25% |
| Réversibilité des tests du VEF1 et hyperréactivité bronchique | Habituel ou très fréquemment rencontré | Compatible avec le diagnostic | 66% |
| Expectorations éosinophiliques | Habituellement présent | Compatible avec le diagnostic | Rarement présent |
| Expectorations non-éosinophilique ou neutrophilique | Occasionnellement présent | Habituellement présent | Habituellement présent |
| Exacerbations récurrentes | Habituellement présent | Habituel ou très fréquemment rencontré; 43% | Compatible avec le diagnostic 18% |
| Exacerbations sévères (urgences ou hospitalisation) | Occasionnellement présent | Habituellement présent; 33% | Compatible avec le diagnostic 18% |
| Bronchite chronique | Occasionnellement présent | Compatible avec le diagnostic | Compatible avec le diagnostic |
| Inflammation systémique (Protéine C-réactive, interleukine 6) | Rarement présent | Compatible avec le diagnostic | Compatible avec le diagnostic |
| Multimorbidité or comorbidité | Compatible avec le diagnostic | Habituellement présent | Habituel ou très fréquemment rencontré |
| Insensibilité relative aux corticostéroïdes (Doses plus élevées nécessaires) | Occasionnellement présent | Habituellement présent | Habituellement présent |
| Obstruction bronchique chronique | Occasionnellement présent | Habituellement présent | Habituellement présent |
| Exposition au tabac (paquet-années; risque relatif) | 1 ; 27 | 1 ; 70 | 3 ; 16 |
| Exposition au tabac, aux polluants | Rarement présent | Compatible avec le diagnostic | Compatible avec le diagnostic |

Annex 2: Description of never exposed women, little exposed women and women with ACO treatment reimbursements

| | Never exposed N=3673 | | Little exposure N=318 | | ACO treatment N=249 | |
|---|-------------------------|-------------|--------------------------|--------------|------------------------|------------|
| | N | | N | | N | |
| Age at baseline, m ± SD | 3673 | 64.3 (6.0) | 318 | 65.4 (6.0)*§ | 249 | 66.6 ± 6.6 |
| COPD reported, n (%) | 2948 | 242 (8.2) | 229 | 50 (21.8)*§ | 173 | 82 (47.4) |
| Asthma symptom score in the last 12 months, n(%) | 2835 | | 243 | | 188 | |
| 0 | | 1164 (41.1) | | 47 (19.3)*§ | | 18 (9.6) |
| 1 | | 787 (27.8) | | 50 (20.6)*§ | | 43 (22.9) |
| 2 | | 387 (13.7) | | 42 (17.3)*§ | | 43 (22.9) |
| ≥ 3 | | 497 (17.5) | | 104 (42.8)*§ | | 84 (44.7) |
| Wheezing, n (%) | 3551 | 1072 (30.2) | 301 | 159 (52.8)* | 240 | 143 (59.6) |
| Cough, n (%) | 3430 | 1558 (45.4) | 299 | 175 (58.5)*§ | 238 | 169 (71.0) |
| Shortness of breath, n (%) | 3389 | 1871 (55.2) | 299 | 225 (75.3)*§ | 242 | 204 (84.3) |
| Breathing difficulty, n (%) | 3526 | | 300 | | 238 | |
| no difficulty | | 1566 (44.4) | | 70 (23.3)*§ | | 33 (13.9) |
| continually | | 1387 (39.3) | | 148 (49.3)*§ | | 89 (37.4) |
| repeatedly | | 455 (12.9) | | 48 (16.0)*§ | | 64 (26.9) |
| only rarely | | 118 (3.4) | | 34 (11.3)*§ | | 52 (21.9) |
| Bronchial state aggravation, n (%) | 3526 | 740 (21.0) | 297 | 124 (41.8)*§ | 233 | 118 (50.6) |
| At least one asthma attacks over the last 12 months before the Asthma-E3N questionnaire | 3522 | 787 (22.3) | 305 | 131 (43.0)* | 240 | 111 (46.3) |
| At least one exacerbations over the last 12 months before the Asthma-E3N questionnaire | 2811 | 321 (11.4) | 267 | 52 (19.5)*§ | 212 | 61 (28.8) |
| Duration of the exposure (year), mean ± sd | | - | 318 | 1.7 (1.7)§ | 249 | 3.3 (2.4) |
| 1 | | | | 244 (76.7) | | 84 (33.7) |
| 2 | | | | 33 (10.4) | | 44 (17.7) |
| ≥ 3 | | | | 41 (12.9) | | 121 (48.6) |

* Significant difference between Little exposure and Never exposed (P< 0.05)

§ Significant difference between Little exposure and women with treatment stop or irregular exposure or regular exposure (P< 0.05)

Annex 3: Age linearity check

| age | OR continue | IC à 95% | | OR catégorie | IC à 95% | |
|---------|-------------|----------|------|--------------|----------|------|
| < 60 | 1.00 | | | 1.00 | | |
| [60-64[| 1.25 | 1.16 | 1.34 | 1.47 | 0.98 | 2.19 |
| [64-69[| 1.62 | 1.38 | 1.90 | 1.65 | 1.11 | 2.45 |
| > 69 | 2.45 | 1.81 | 3.32 | 2.80 | 1.95 | 4.03 |

Annex 4: Number of missing data among each variable used in the study

| Variables with missing data | Missing data | |
|--|--------------|-------|
| | N | % |
| Smoking | 29 | 0.68 |
| Pack year (current smokers) | 43 | 1.01 |
| Wheezing | 131 | 3.09 |
| Education level | 143 | 3.38 |
| Eczema ever | 150 | 3.54 |
| Breathing difficulty | 158 | 3.73 |
| Asthma attack in the last 12 months | 160 | 3.78 |
| Bronchial state evolution | 163 | 3.85 |
| Rhinitis ever | 174 | 4.11 |
| Cough | 254 | 5.99 |
| Family history of asthma | 262 | 6.18 |
| Symptoms of asthma in the last 12 months | 275 | 6.49 |
| Shortness of breath | 291 | 6.87 |
| Age of asthma beginning | 326 | 7.69 |
| BMI | 346 | 8.17 |
| COPD diagnosis reported | 801 | 18.90 |
| Years since smoking cessation | 847 | 19.99 |
| Exacerbations in the last 12 months | 899 | 21.22 |
| Asthma symptom score in the last 12 months | 899 | 21.22 |
| Pack year (former smokers) | 926 | 21.86 |
| Total missing data | 7277 | 7,4* |

*Percentage of missing data among the 25 variables of the database

Annex 5: Frequency of missing data among women

| Number of missing data | Frequency | Percentage | Cumulative frequency | Cumulative Percentage |
|------------------------|-----------|------------|----------------------|-----------------------|
| 0 | 1,005 | 25.62 | 1,005 | 25.62 |
| 1 | 933 | 23.79 | 1,938 | 49.41 |
| 2 | 820 | 20.91 | 2,758 | 70.32 |
| 3 | 567 | 14.46 | 3,325 | 84.78 |
| 4 | 282 | 7.19 | 3,607 | 91.97 |
| 5 | 164 | 4.18 | 3,771 | 96.15 |
| 6 | 67 | 1.71 | 3,838 | 97.86 |
| 7 | 46 | 1.17 | 3,884 | 99.03 |
| 8 | 19 | 0.48 | 3,903 | 99.52 |
| 9 | 11 | 0.28 | 3,914 | 99.80 |
| 10 | 8 | 0.20 | 3,922 | 100.00 |

Annex 6: Univariate, multivariate and sensitivity analyses of the association between ACO-onset and individual and phenotypic characteristics of women using complete case

| | Univariate analysis | | Multivariate analysis | | Sensitivity Analysis | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|--------------------|---------|------------------------------------|---------|--|---------|
| | | | | | Higher Threshold (>6) | | LAMA reimbursement | | Never exposed vs Regularly exposed | | With little exposure considered as non-ACO | |
| | OR [IC à 95%] | P value | OR [IC à 95%] | P value | OR [IC à 95%] | P value | OR [IC à 95%] | P value | OR [IC à 95%] | P value | OR [IC à 95%] | P value |
| IMC | | < 0.01 | | 0.08 | | 0.05 | | 0.03 | | 0.01 | | 0.09 |
| < 20 | 1.03 [0.64-1.65] | | 1.07 [0.64-1.77] | | 0.74 [0.39-1.44] | | 1.11 [0.62-1.99] | | 0.35 [0.11-1.16] | | 1.07 [0.65-1.77] | |
| [20-25] | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| [25-30] | 1.15 [0.83-1.60] | | 1.11 [0.77-1.60] | | 1.17 [0.78-1.76] | | 1.03 [0.67-1.59] | | 1.00 [0.58-1.73] | | 1.12 [0.78-1.62] | |
| > 30 | 1.99 [1.34-2.96] | | 1.87 [1.17-2.99] | | 1.91 [1.13-3.22] | | 2.15 [1.29-3.61] | | 2.25 [1.19-4.26] | | 1.82 [1.14-2.90] | |
| Education level | | 0.41 | | 0.97 | | 0.65 | | 0.90 | | 0.70 | | 0.94 |
| High School | 1.17 [0.76-1.78] | | 1.08 [0.65-1.80] | | 1.24 [0.72-2.14] | | 0.81 [0.43-1.54] | | 1.29 [0.64-2.58] | | 1.11 [0.67-1.84] | |
| <License | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| < Master | 0.82 [0.57-1.19] | | 1.10 [0.74-1.64] | | 1.10 [0.70-1.73] | | 1.03 [0.65-1.65] | | 1.20 [0.67-2.17] | | 1.12 [0.75-1.67] | |
| ≥ Master | 1.15 [0.82-1.61] | | 1.02 [0.68-1.54] | | 0.84 [0.51-1.37] | | 1.06 [0.67-1.68] | | 0.83 [0.43-1.62] | | 1.02 [0.68-1.53] | |
| Smoking (%) | | <0.001 | | <0.001 | | <0.001 | | 0.02 | | 0.24 | | < 0.01 |
| never | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| former | 1.16 [0.89-1.52] | | 1.09 [0.79-1.50] | | 1.05 [0.72-1.51] | | 1.10 [0.76-1.60] | | 1.11 [0.69-1.78] | | 1.10 [0.80-1.51] | |
| current | 2.90 [1.76-4.79] | | 3.20 [1.74-5.87] | | 3.86 [2.00-7.43] | | 2.78 [1.35-5.72] | | 2.53 [0.86-7.46] | | 2.96 [1.62-5.39] | |
| Age of asthma beginning | | <0.001 | | < 0.01 | | 0.01 | | <0.001 | | 0.24 | | < 0.01 |
| < 40 | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| ≥ 40 | 1.61 [1.22-2.11] | | 1.57 [1.16-2.14] | | 1.57 [1.11-2.22] | | 1.91 [1.34-2.73] | | 1.32 [0.83-2.10] | | 1.53 [1.13-2.08] | |
| Rhinitis ever | 0.95 [0.71-1.27] | 0.74 | 1.07 [0.76-1.50] | 0.70 | 1.17 [0.79-1.73] | 0.43 | 1.06 [0.72-1.57] | 0.76 | 0.77 [0.48-1.25] | 0.29 | 1.04 [0.74-1.46] | 0.82 |
| Age at study entry* | 1.78 [1.47-2.17] | <0.0001 | 1.79 [1.40-2.28] | <0.0001 | 1.84 [1.40-2.43] | <0.0001 | 1.93 [1.46-2.55] | <0.0001 | 2.33 [1.64-3.33] | <0.0001 | 1.06 [1.03-1.08] | <0.0001 |

* for 10 years



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

**STUDY OF ASTHMA EVOLUTION TOWARDS ASTHMA-COPD OVERLAP WITH
A PHARMACO-EPIDEMIOLOGICAL APPROACH**

ABSTRACT

Introduction: The distinction between asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not easy, particularly in the elderly. Moreover, it is now accepted that some patients can have concomitantly characteristics of both diseases, defining the Asthma-COPD Overlap (ACO). Factors associated with the asthma to ACO trajectory remain poorly studied.

Objective: The objectives were to identify women moving from asthma to ACO by the analysis of drug reimbursement databases, and to identify individual and phenotypic risk factors associated with asthma evolution towards ACO.

Method: This longitudinal study, based on a pharmacoepidemiological approach, was conducted from 2006 to 2013 among elderly women with ever asthma belonging to the Asthma-E3N study. We used longitudinal drug reimbursement data of the MGEN database for identifying asthma evolution towards ACO, based on differences in therapeutic management between asthma and COPD and on the dynamic of treatment consumption over time. The associations between ACO onset and determinants were estimated by logistic regression.

Results: Our study population consisted of 4,240 elderly women with ever asthma in 2006. Overall, 249 women developed ACO during the study period (X.X%). The risk of ACO onset was significantly higher among obese women than among those with a normal BMI (aOR [CI95%], 1.79 [1.21-2.64]), among current smokers than among never smokers (aOR [CI95%], 3.30 [1.96-5.67]), and among women with late-asthma onset (≥ 40 years old) (aOR [CI95%], 1.44 [1.04-1.98]). No association was found between ACO onset and education level or rhinitis.

Conclusion: Our study supports the pharmacoepidemiological approach used to identify ACO among individuals with asthma. This study highlighted a phenotype of women with asthma associated with a higher risk of ACO onset.

Keywords: Asthma-COPD Overlap, pharmacoepidemiology, claims data

ETUDE DE L'EVOLUTION L'ASTHME VERS LE RECOUVREMENT ASTHME-BPCO PAR UNE APPROCHE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE

RESUME

Introduction La distinction entre l'asthme et la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) n'est pas facile, particulièrement chez les personnes âgées. Il est maintenant reconnu que certains patients peuvent avoir des caractéristiques de ces deux pathologies de façon concomitante, définissant le recouvrement asthme-BPCO (ACO). L'approche pharmaco-épidémiologique, en plein essor, n'a encore jamais été utilisée pour l'étude de l'ACO.

Objectifs Les objectifs étaient d'identifier les femmes évoluant de l'asthme vers l'ACO par l'analyse des bases de remboursement des médicaments, et d'identifier les facteurs de risques individuels et phénotypiques associé à l'évolution de l'asthme vers l'ACO.

Méthodes Une étude longitudinale, basée sur une approche pharmaco-épidémiologique, a été conduite de 2006 à 2013 parmi des femmes âgées asthmatiques de l'étude Asthma-E3N. Nous avons utilisé les données longitudinales de remboursement pour identifier l'asthme évoluant vers l'ACO, en se basant sur les différences de stratégies thérapeutiques entre l'asthme et la BPCO et sur les dynamiques de consommation des traitements au cours du temps. Les associations entre la survenue d'ACO et les déterminants ont été estimées par régression logistique.

Résultats Notre population d'étude comprenait 4240 femmes âgées asthmatique en 2006, dont 249 ont développé un ACO au cours de la période d'étude (5,9%). Le risque de survenue de l'ACO était significativement plus important chez les femmes obèses comparativement aux femmes avec un IMC normal (ORa [IC95%], 1,79 [1,21-2,64]), chez les fumeurs actuels comparativement aux non-fumeurs (ORa [IC95%], 3,30 [1,96-5,67]) et chez celles ayant eu un asthme tardif (≥ 40 ans) (ORa [IC95%], 1,44 [1,04-1,98]). Aucune association n'a été retrouvée entre la survenue d'ACO et le niveau d'éducation ou la rhinite.

Conclusion Les résultats de cette étude soutiennent l'approche pharmaco-épidémiologique pour l'identification de l'ACO dans la population asthmatique.

MOTS CLÉS : Recouvrement asthme-BPCO, pharmaco-épidémiologie, base de données médico-administratives

FILIÈRE : Industrie