



**Étude longitudinale de la condition respiratoire de la cohorte familiale d'asthme du
Saguenay–Lac-Saint-Jean.**

par Marie-Eve Lavoie

**Mémoire présenté à l'Université du Québec à Chicoutimi en vue de l'obtention du
grade de Maître ès sciences (M. Sc.) en sciences cliniques et biomédicales**

Québec, Canada

© Marie-Eve Lavoie, 2023

RÉSUMÉ

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies respiratoires qui touche près de 340 millions de personnes dans le monde. Elle atteint des patients de tout âge et elle évolue dans le temps. Il y a vingt ans, la cohorte familiale de l'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean a été construite pour étudier les composantes génétiques et environnementales de l'asthme. Cette étude est un suivi de 125 participants de cette cohorte pour explorer l'apparition, la persistance et la progression de l'asthme 10 à 20 ans après leur recrutement. Les participants ont répondu à un questionnaire clinique standardisé. La fonction pulmonaire a été évaluée (volume expiratoire maximal en 1 seconde [VEMS₁], capacité vitale forcée [CVF], réversibilité bronchique et provocation à la méthacholine [PC₂₀]), des tests d'allergie cutanée ont été effectués, des échantillons de sang ont été obtenus (immunoglobuline E, numération des globules blancs) et les phénotypes ont été comparés entre le recrutement et le suivi. Parmi les personnes sans asthme au moment du recrutement, 12 % ont développé un phénotype d'asthme adulte avec la présence de facteurs de risque, tels que l'atopie, un indice de masse corporelle élevé et l'exposition au tabagisme. Une augmentation de l'hyperréactivité bronchique (diminution de la PC₂₀ méthacholine) a été observée dans ce groupe et une diminution du rapport VEMS₁/CVF dans tous les groupes. De plus, 7 % des personnes asthmatiques au recrutement ont développé une maladie pulmonaire obstructive chronique. Ces personnes présentaient des facteurs de risque au recrutement, tels qu'une hyperréactivité bronchique modérée à sévère, ils étaient fumeurs ou exposés à la fumée de tabac et avaient un diagnostic d'asthme. Cette étude longitudinale a permis d'observer des différences significatives au niveau de la condition respiratoire des individus, 10 et 20 ans après leur recrutement et a permis une meilleure compréhension de l'évolution de l'asthme. La caractérisation phénotypique de l'asthme est une étape importante pour la suite des études d'épidémiologie génétique, de génétiques et épigénétiques.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES TABLEAUX	v
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	vii
REMERCIEMENTS.....	ix
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 – ASTHME	4
1.1 Description et présentation clinique	4
1.2 Physiopathologie	7
1.2.1 Mécanismes immunologiques	7
1.2.2 Remodelage bronchique	11
1.3 Phénotypes	12
1.4 Facteurs de risque.....	14
1.4.1 Facteurs génétiques.....	14
1.4.2 Facteurs environnementaux.....	15
1.5 Pharmacothérapie	20
CHAPITRE 2 – CHEVAUCHEMENT DE L’ASTHME ET DE LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE	26
2.1 La maladie pulmonaire obstructive chronique.....	26
2.1.1 La bronchite chronique.....	26
2.1.2 L’emphysème pulmonaire	27
2.2 Le chevauchement asthme-MPOC.....	28
2.2.1 Caractéristiques cliniques et biologiques du chevauchement asthme-MPOC	29
CHAPITRE 3 – LA POPULATION DU SAGUENAY–LAC-SAINT-JEAN.....	32
3.1 Une population à effet fondateur	32
3.2 La cohorte familiale d’asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean	33
CHAPITRE 4 – LONGITUDINAL FOLLOW-UP OF THE ASTHMA STATUS IN A FRENCH-CANADIAN COHORT	35

4.1 Avant-propos.....	36
4.2 Résumé.....	37
4.3 Abstract.....	38
4.4 Introduction	41
4.5 Methods	43
4.6 Results	46
4.7 Discussion.....	58
4.8 Conclusion	63
4.9 References.....	64
DISCUSSION.....	68
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	74
CERTIFICATION ÉTHIQUE	83
ANNEXE 1	84
Supplementary Information File.....	84
Supplementary Tables	86
Supplementary Figures	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractérisation du degré d'obstruction bronchique à l'aide du ratio VEMS ₁ /CVF	5
Tableau 2. Interprétation des résultats d'un test de provocation à la méthacholine ...	6
Tableau 3. Principaux médicaments utilisés dans le traitement pharmacologique de l'asthme	22
Tableau 4. Caractéristiques cliniques et biologiques de l'asthme, la MPOC et l'ACO	31
Table 5. Characteristics of the 125 individuals at recruitment and follow-up	47
Table 6. Changes in the respiratory status of seven participants who developed asthma between recruitment and follow-up evaluation	50
Table 7. Parameters of the three participants who reported a disappearance of asthma symptoms at follow-up	51
Table 8. Changes in the respiratory status of the five participants who developed a chronic obstructive pulmonary disease between recruitment and follow-up evaluation	57
Table 9. Self-reported asthma severity of 125 individuals at recruitment and follow-up	86
Table 10. Asthma medication use of 125 individuals at recruitment and follow-up...	87
Table 11. Significant correlations with FEV ₁ /FVC ratio at follow-up	88

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Mécanismes immunologiques de l'asthme	10
Figure 2. Facteurs de risque impliqués dans l'asthme pouvant influencer son développement.....	19
Figure 3. Timeline of the slsj asthma family cohort	43
Figure 4. Asthma severity over time	53
Figure 5. Variations in lung function	55
Figure 6. Associations between FEV ₁ /FVC at follow-up and other lung function parameters	89
Figure 7. Associations between FEV ₁ /FVC at follow-up and other respiratory or clinical measurements	90
Figure 8. Associations between FEV ₁ /FVC AT follow-up and circulating inflammatory cells	91

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACO : chevauchement de l'asthme et de la maladie pulmonaire obstructive chronique

ADN : acide désoxyribonucléique

ARLT : antagonistes des récepteurs des leucotriènes

BACA : bronchodilatateur β_2 agoniste de courte durée d'action

BALA : bronchodilatateur β_2 agoniste de longue durée d'action

BD : bronchodilatateur

CSI : corticostéroïde inhalé

CVF : capacité vitale forcée

GINA : *Global Initiative for Asthma*

GSDB : *gasdermin B*

GWAS : études d'association pangénomique

HRB : hyperréactivité bronchique

IGE : immunoglobuline E

IMC : indice de masse corporelle

IL : interleukine

IFN- γ : interférons γ

M3 : récepteurs muscariniques

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

ORMDL3 : *ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3*

PC₂₀ : concentration de méthacholine, administrée par inhalation, qui provoque une chute
du VEMS₁ de 20 %

SLSJ : Saguenay–Lac-St-Jean

SNP : polymorphismes mononucléotidiques

Th0 : lymphocytes T auxiliaires naïfs

Th1 : lymphocytes T auxiliaires 1

Th2 : lymphocytes T auxiliaires 2

Th17 : lymphocytes T auxiliaires 17

VEMS₁ : volume expiratoire maximal en une seconde

VEMS₁/CVF : rapport du volume expiratoire maximal en une seconde sur la capacité vitale
forcée

VRS : virus respiratoire syncytial

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de recherche, la Pre Catherine Laprise. Merci de m'avoir permis d'acquérir l'expérience nécessaire, du baccalauréat jusqu'à la maîtrise, pour la réalisation de ce projet de recherche. Merci également d'avoir cru en moi et à mes capacités pour la suite de mes études universitaires et de m'avoir motivé et encouragé à poursuivre mes études jusqu'à la maîtrise.

Un merci bien spécial à Anne-Marie Madore, professionnelle de recherche, et à Anne-Marie Boucher-Lafleur, technicienne de laboratoire pour la Pre Catherine Laprise. Merci pour vos précieux conseils, votre aide dans mon apprentissage en répondant à chacune de mes questions et vos encouragements. Merci également à tous les membres du laboratoire pour votre amitié, votre support et le partage des connaissances tout au long de ce projet.

Finalement, j'aimerais remercier particulièrement mon conjoint Martin, mes enfants Xavier et Félix, mes amies et ma famille qui m'ont soutenu et encouragé au cours des dernières années.

INTRODUCTION

Les maladies non transmissibles sont en augmentation à l'échelle mondiale et parmi celles-ci les maladies respiratoires chroniques jouent un rôle important dans cette croissance (Global Burden of Disease Study 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2017; Skrepnek & Skrepnek, 2004). Les maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sont celles qui contribuent le plus au fardeau économique des maladies non transmissibles dans la société avec des frais médicaux élevés, elles apportent une perte de productivité ainsi que de l'absentéisme chez les individus atteints (Ehteshami-Afshar, FitzGerald, Doyle-Waters, & Sadatsafavi, 2016; Gruffydd-Jones et al., 2019; Skrepnek & Skrepnek, 2004). L'asthme touche près de 340 millions de personnes dans le monde et près de 175 millions de personnes sont atteints de la MPOC selon les dernières données recueillies du Global Burden of Disease Study en 2016 et 2015 (Global Burden of Disease Study 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2017; Vos et al., 2017). Au Canada, il y a 3,8 millions de personnes qui vivent avec l'asthme et 2 millions de personnes qui vivent avec la MPOC (Public Health Agency of Canada, 2018). La prévalence et la mortalité de l'asthme et de la MPOC sont en augmentation dans les pays à faible et moyen revenu alors que dans les pays à revenu élevé, elles sont en baisse ou sont stables (Dharmage, Perret, & Custovic, 2019; Global Burden of Disease Study 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2017).

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par une inflammation des voies aériennes, un remodelage des bronches, une obstruction bronchique variable et réversible, ainsi qu'une hyperréactivité bronchique

(Boulet, 2013; Global Initiative for Asthma, 2022 [GINA]). Plusieurs études caractérisent bien les phénotypes d'asthme à l'aide de cohortes d'enfants (Boudier et al., 2019). Cependant une bonne caractérisation des phénotypes de l'asthme, notamment l'atopie et l'hyperréactivité bronchique (HRB), chez l'adulte est nécessaire et indispensable (Boudier et al., 2019; Nwaru et al., 2019) car les mécanismes de développement de l'asthme chez les adultes sont différents de ceux retrouvés chez les enfants (Dharmage et al., 2019). Il est estimé que 10 % de la population développerait de l'asthme à l'âge adulte et ce phénotype d'asthme serait grandement influencé par les expositions environnementales, les habitudes de vie et les comorbidités, en plus des prédispositions génétiques (Australian Institute of Health and Welfare, 2019; European respiratory society, 2013; Fuchs, Bahmer, Rabe, & von Mutius, 2017; Toskala & Kennedy, 2015). Par ailleurs, certaines personnes atteintes d'asthme développeront la MPOC en vieillissant et ce type de pathologie peut s'identifier comme étant un chevauchement d'asthme et de la MPOC (*Asthma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap* [ACO]; Hikichi, Hashimoto, & Gon, 2018).

Pour étudier l'évolution de l'asthme et de la condition respiratoire à travers le temps, des études longitudinales sont requises (Boudier et al., 2019; Nwaru et al., 2019). Ainsi, une meilleure caractérisation des phénotypes chez les adultes permettrait d'en apprendre plus sur la pathogenèse de la maladie, d'avoir une meilleure représentation de l'asthme dans une population adulte au fil du temps et pourrait éventuellement aider à identifier de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques (Boudier et al., 2019; Pretolani, Soussan, Poirier, Thabut, & Aubier, 2017).

La cohorte familiale d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) a été construite il y a vingt ans afin d'étudier les déterminants génétiques de l'asthme (Laprise, 2014). Elle est ainsi bien documentée au niveau clinique en regard de l'asthme et de l'allergie et comprend

1394 individus provenant de 271 familles (Laprise, 2014). Dans le cadre de ce projet de maîtrise, un sous-échantillon de 125 participants de la cohorte a été revu 10 à 20 ans après leur recrutement afin d'évaluer leur condition respiratoire et immunologique.

Les objectifs de cette étude sont de :

1. Déterminer les changements de la condition respiratoire des individus dans un échantillon de la cohorte familiale d'asthme du SLSJ.
2. Caractériser les phénotypes respiratoires et les facteurs de risque associés à l'asthme ou à la MPOC.

CHAPITRE 1 – ASTHME

1.1 Description et présentation clinique

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes (Gauthier, Bolduc, Cormier, & Nadeau, 2002). Chez les individus atteints d'asthme, l'inflammation bronchique cause des épisodes récurrents comprenant une respiration sifflante, de la toux, une production d'expectorations, de l'essoufflement et une oppression thoracique (Boulet, 2013). Ces symptômes peuvent affecter les personnes de tous âges et varient dans le temps. Certaines personnes développeront la maladie au cours de l'enfance et verront leurs symptômes disparaître à l'adolescence, alors que d'autres développeront la maladie à l'âge adulte (Fuchs et al., 2017). Ces épisodes sont habituellement associés avec une obstruction bronchique variable ainsi qu'une diminution des débits respiratoires (Gauthier et al., 2002). Cette obstruction bronchique est généralement réversible avec ou sans la médication (Boulet, 2013; Gauthier et al., 2002). De plus, l'inflammation apporte une hausse de l'hyperréactivité bronchique causée par divers éléments déclencheurs (Gauthier et al., 2002). Ces éléments peuvent être des irritants respiratoires tels que de la fumée, des odeurs fortes, des allergènes, le froid, l'exercice et des infections respiratoires (Boulet, 2013).

L'obstruction bronchique variable est définie par des valeurs de mesures respiratoires qui sont anormales par rapport à des individus sains. Les mesures respiratoires sont comparées à des valeurs prédites qui sont établies selon le sexe, l'âge, la taille et l'ethnie (Papi, Brightling, Pedersen, & Reddel, 2018). Selon le *Global Initiative for Asthma* (GINA), la confirmation d'une obstruction bronchique expiratoire variable chez l'adulte est définie par différentes mesures respiratoires provenant des tests de fonction pulmonaire

(2022). La spirométrie est le test le plus utilisé pour mesurer et évaluer la fonction pulmonaire (Graham et al., 2019). C'est un test physiologique qui mesure le volume d'air maximal qu'un individu peut inspirer et expirer en fournissant un effort maximal. Premièrement, une diminution du rapport du volume expiratoire maximal en une seconde ($VEMS_1$) sur la capacité vitale forcée (CVF; $VEMS_1/CVF$) avec un résultat $< 0,75$ démontre une obstruction bronchique (Firnhaber, 2021; GINA, 2022). Le Tableau 1 représente les barèmes utilisés pour définir le degré d'obstruction bronchique à l'aide des résultats du ratio $VEMS_1/CVF$.

Tableau 1. Caractérisation du degré d'obstruction bronchique à l'aide du ratio $VEMS_1/CVF$ (adapté de Firnhaber, 2021)

Catégorisation	$VEMS_1/CVF$
Normal	$> 0,75 - 0,80$
Obstruction légère	$0,60 - 0,75$
Obstruction moyenne	$0,50 - 0,59$
Obstruction sévère	$< 0,50$

$VEMS_1/CVF$: rapport du volume expiratoire maximal en une seconde sur la capacité vitale forcée.

Deuxièmement, pour confirmer une réversibilité de l'obstruction, il doit y avoir une augmentation du $VEMS_1$ de $> 12\%$ et de > 200 ml suite à la prise d'un bronchodilatateur (BD) à courte durée d'action (agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques, le salbutamol; GINA, 2022). Troisièmement, l'hyperréactivité bronchique (HRB) est mesurée à l'aide d'un test de provocation à la méthacholine. La méthacholine est un dérivé synthétique de l'acétylcholine et elle stimule les récepteurs muscariniques (M3) sur les muscles lisses bronchiques des voies aériennes et provoque une bronchoconstriction (Coates et al., 2017).

La concentration de méthacholine, administrée par inhalation, qui provoque une chute du $VEMS_1$ de 20 % (PC_{20}) est associée à une HRB (GINA, 2022). Chez la majorité des personnes asthmatiques, il y aura une hausse de la réactivité bronchique et ils réagiront à une concentration plus faible de méthacholine. L'interprétation des résultats de ce test se fait avec la PC_{20} méthacholine obtenue et la catégorisation est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Interprétation des résultats d'un test de provocation à la méthacholine
(adapté de Coates et al., 2017)

Catégorisation	CP₂₀ (mg/ml)
Normal	> 16
Zone grise indéterminée	4 - 16
HRB légère	1 - 4
HRB moyenne	0,25 - 1
HRB sévère	< 0,25

CP₂₀ : concentration de méthacholine, administrée par inhalation, qui provoque une chute du $VEMS_1$ de 20 %, HRB : hyperréactivité bronchique.

Les résultats de la spirométrie dépendront de la sévérité de l'asthme pouvant varier de léger, modéré ou sévère. Les tests de fonction pulmonaire permettent aux médecins de faire le diagnostic de l'asthme, d'en évaluer son évolution au fil du temps et de mesurer l'efficacité thérapeutique (Graham et al., 2019).

1.2 Physiopathologie

L'asthme est un trait complexe avec des symptômes hétérogènes et ayant plusieurs phénotypes caractérisant la maladie (Hirose & Horiguchi, 2017). De plus, l'asthme est un trait héritable, dont l'héritabilité est estimée entre 50 à 60 % (Edris, den Dekker, Melen, & Lahousse, 2019). Comme celle-ci est influencée par plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, la pathogenèse n'est pas tout à fait bien comprise (Russell & Brightling, 2017). Plusieurs facteurs peuvent causer une inflammation chronique des voies respiratoires, ce qui entraînera une obstruction des voies respiratoires variable, une hyperréactivité bronchique, une hypersécrétion du mucus bronchique et un remodelage des voies aériennes (Kaufman, 2011). Ces facteurs peuvent être de la fumée de tabac, des allergènes, des infections, des hormones, l'obésité, l'exercice, l'air froid et des facteurs génétiques (Boulet, 2013).

1.2.1 Mécanismes immunologiques

Les études des mécanismes immunologiques et cellulaires impliqués dans l'asthme ont permis de mettre en évidence le rôle de l'inflammation bronchique dans la maladie (Miller, Grayson, & Strothman, 2021). Les mécanismes de l'asthme sont la réaction du système immunitaire cherchant à défendre l'organisme face aux aéroallergènes (Gans & Gavrilova, 2020).

La majorité des individus asthmatiques présente une inflammation avec des lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2) impliqués dans le processus et une éosinophilie (Fahy, 2015). Le type d'asthme caractérisé par une inflammation bronchique impliquant les Th2 est généralement associé à de l'asthme allergique (Woodruff et al., 2009). Le déclenchement

d'une réponse immunitaire Th2 est une réaction d'hypersensibilité de type 1 impliquant les immunoglobulines (Ig) E (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2013). Premièrement, il y a une sensibilisation aux allergènes inhalés dans l'épithélium bronchique par les cellules dendritiques qui captent l'allergène lors de la première exposition (Gans & GavriloVA, 2020). La Figure 1 au point A présente la voie inflammatoire Th2. Les cellules migrent vers le tissu lymphoïde et présentent l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires naïfs (Th0; Abbas et al., 2013). Les lymphocytes vont se différencier en lymphocytes Th2. Les cellules Th2 produiront l'interleukine (IL-) 4, IL-5, IL-9 et IL-13 qui sont des cytokines. IL-4, IL-9 et IL-13 stimuleront les lymphocytes B à produire des anticorps IgE (Gans & GavriloVA, 2020). Deuxièmement, lorsque l'allergène sera rencontré pour une seconde fois, il se fixera aux anticorps liés sur des récepteurs à IgE présents sur la membrane des mastocytes (Abbas et al., 2013). Ceci provoquera la dégranulation des mastocytes et libèrera des médiateurs chimiques pro-inflammatoires tels que l'histamine, des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes) et des cytokines (Abbas et al., 2013). Ces médiateurs recruteront d'autres cellules immunitaires au niveau de l'épithélium bronchique comme les éosinophiles, les basophiles, les macrophages, les neutrophiles et des lymphocytes qui à leur tour libèreront des médiateurs inflammatoires (Abbas et al., 2013). Dernièrement, la libération de ces médiateurs inflammatoires provoquera une réaction allergique, ce qui causera des symptômes de l'asthme allergique, dont la toux, l'hyperréactivité bronchique, la bronchoconstriction, la production de mucus et l'inflammation bronchique (Boulet, 2013).

Plusieurs autres types de cellules, de lymphocytes et de médiateurs sont impliqués dans les mécanismes immunologiques de l'asthme. Les virus, les infections respiratoires et les polluants quant à eux activeront une réponse inflammatoire avec les lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1) et des neutrophiles (Gans & GavriloVA, 2020; Lambrecht & Hammad, 2015). La Figure 1, présente au point B les voies inflammatoires Th1 et Th17 impliquées

dans la maladie. Les cellules Th1 produiront les interférons γ (IFN- γ) qui à leur tour causeront une inflammation des voies respiratoires (Gans & Gavrilova, 2020). De plus, l'obstruction bronchique sera moins réversible avec ce type de réponse inflammatoire (Shaw et al., 2007). Une autre réponse inflammatoire à neutrophiles est activée par les lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17; Choy et al., 2015; Doe et al., 2010). Les cellules Th17 produiront l'IL-17 et l'IL-22 et ces cytokines seraient responsables du remodelage bronchique dans l'asthme en activant la prolifération des fibroblastes (Lambrecht & Hammad, 2015).

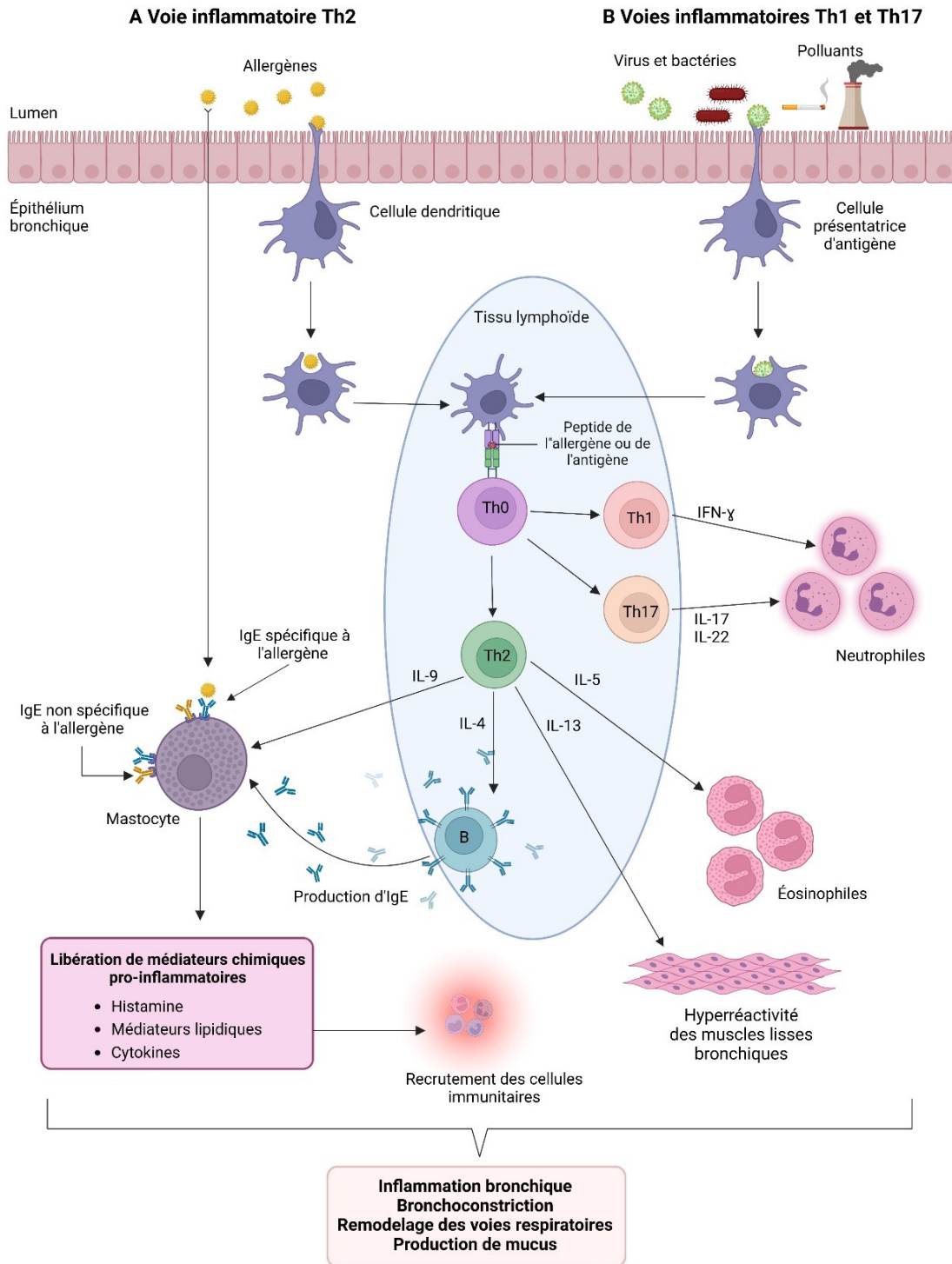


Figure 1. Mécanismes immunologiques de l'asthme

(A) La voie inflammatoire Th2 est activée par la présentation des peptides de l'allergène des cellules dendritiques aux lymphocytes naïfs Th0. Ceci produit la différenciation des lymphocytes Th0 en lymphocytes Th2 qui à leur tour produiront les cytokines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13. Ces cytokines

stimuleront la production de lymphocytes B, d'éosinophiles, de mastocytes et l'hyperréactivité bronchique. Les lymphocytes B produiront des IgE spécifiques à l'allergène et lors de la réexposition à cet allergène la dégranulation des mastocytes causera une libération des médiateurs pro-inflammatoires et ceci causera recrutement des cellules immunitaires et une réaction caractéristique de l'asthme allergique. **(B)** Les voies inflammatoires Th1 et Th17 sont activées par la présentation des peptides de l'antigène des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes naïfs Th0. Ceci produit la différenciation des lymphocytes Th0 en lymphocytes Th1 ou Th17. Les Th1 produiront des IFN- γ et les Th17 produiront les cytokines IL-17 et IL-22 qui à leur tour stimuleront la production des neutrophiles. L'activation des voies inflammatoires Th2, Th1 et Th17 causera des symptômes liés à l'asthme, dont de l'inflammation bronchique, une bronchoconstriction, un remodelage des voies respiratoires et une production de mucus (Figure réalisée avec BioRender, 2023) © Marie-Eve Lavoie.

1.2.2 Remodelage bronchique

Le remodelage bronchique est un processus qui apporte des changements au niveau de l'organisation et de la composition des cellules et des tissus des parois bronchiques (Boulet, 2018). Le remodelage est un processus normal qui se déroule pendant le développement des poumons, lors du vieillissement et lors de réparations dues à une blessure des voies respiratoires (Fehrenbach, Wagner, & Wegmann, 2017). Cependant, il peut devenir problématique lorsque le remodelage est causé par de l'inflammation bronchique, comme dans le cas de l'asthme (Boulet, 2018). Dans le remodelage, plusieurs changements sont décrits dans les différents tissus pulmonaires. Dans l'épithélium bronchique, un endommagement des cellules épithéliales, une hyperplasie des cellules à gobelets et des glandes à mucus ainsi qu'un épaissement apparent de la membrane basale sont observés (Fehrenbach et al., 2017; Mims, 2015). Au niveau du tissu interstitiel pulmonaire, il s'y forme une fibrose sous-épithéliale et des dépôts de collagène (Al-Muhsen, Johnson, & Hamid, 2011; Fahy, 2015). Les muscles lisses des voies respiratoires peuvent subir une hypertrophie et une hyperplasie ce qui apporte une augmentation de la masse des muscles lisses au niveau des bronches (Al-Muhsen et al., 2011).

Tous les types inflammatoires de l'asthme et les caractéristiques du remodelage bronchique joueraient un rôle important dans la persistance de l'asthme. Cependant, ils ne se présentent pas tous de la même manière selon les différents phénotypes de l'asthme (Fang, Sun, & Roth, 2020).

1.3 Phénotypes

Un phénotype est l'ensemble des caractères présentés par un individu qui sont produits par l'interaction entre le génotype et l'environnement (Berthet, 2006). La grande hétérogénéité de l'asthme entraîne l'identification de plusieurs phénotypes et ils sont établis avec les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et inflammatoires présentées par la maladie (Kaur & Chupp, 2019). De plus, il peut y avoir des chevauchements entre les phénotypes ce qui apporte une grande variabilité (Kaur & Chupp, 2019).

Il y a des différences observées dans les études concernant le classement des phénotypes de l'asthme (Ricciardolo, Bertolini, Carriero, & Sprio, 2021). Malgré ces différences, plusieurs études suggèrent qu'il y aurait environ quatre phénotypes primaires de l'asthme. Ces quatre phénotypes sont : l'asthme allergique précoce léger, l'asthme allergique précoce modéré à sévère avec remodelage bronchique, l'asthme éosinophilique non allergique d'apparition tardive et l'asthme non éosinophilique, non allergique d'apparition tardive (Kaur & Chupp, 2019). Pour déterminer quel type d'asthme est présenté, les facteurs cliniques observables tels que l'âge d'apparition des symptômes, les tests de fonction pulmonaire et les tests d'allergies sont utilisés (Kaur & Chupp, 2019; Svenningsen & Nair, 2017). Également, d'autres facteurs comme le sexe, le tabagisme et l'obésité sont couramment utilisés pour le phénotypage de l'asthme (Svenningsen & Nair, 2017). Les

principaux phénotypes possibles de l'asthme sont caractérisés par l'élément déclencheur de la symptomatologie. Ainsi, suivant cette classification, on compte l'asthme allergique, non allergique, à l'exercice, professionnel, à l'aspirine, du fumeur et de la personne obèse (Boulet, 2013; Kuruvilla, Lee, & Lee, 2019). Il en existe d'autres et ceux-ci peuvent se chevaucher.

Afin d'avoir une meilleure caractérisation de l'asthme, certains chercheurs se sont concentrés sur les mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogenèse de l'asthme (Svenningsen & Nair, 2017). Ces études ont apporté des sous-types de la maladie que peuvent être définis comme étant des endotypes (Anderson, 2008). Les endotypes de l'asthme identifient les voies biologiques qui peuvent expliquer le phénotype (Anderson, 2008). Plusieurs endotypes ont été identifiés, mais ils ne sont pas acceptés de tous (Wenzel, 2012). La caractérisation des phénotypes et des endotypes est toujours en évolution (Wenzel, 2012). Pour déterminer des endotypes, l'étude des biomarqueurs inflammatoires est communément utilisée (Svenningsen & Nair, 2017). Dans une étude, Simpson et al. ont étudié les cellules recueillies dans des expectorations bronchiques de patients asthmatiques afin de définir des endotypes de l'asthme (Simpson, Scott, Boyle, & Gibson, 2006). Ces chercheurs ont réussi à identifier quatre sous-types d'asthme chez les personnes asthmatiques dont un avec une éosinophilie dominante, un avec une neutrophilie dominante, un avec un compte d'éosinophiles et de neutrophiles élevés (granulocyttaire mixte) et un avec un compte d'éosinophiles et de neutrophiles bas (pauci granulocyttaire; Simpson et al., 2006). Cette étude a aussi permis de relier ces endotypes avec des phénotypes cliniques observés. Par exemple, celui de l'asthme avec une neutrophilie dominante se retrouve souvent chez les patients ayant un asthme plus sévère, un âge d'apparition des symptômes plus vieux et une mauvaise réponse à la pharmacothérapie (Kaur & Chupp, 2019; Simpson et al., 2006). Un autre exemple est les biomarqueurs bien

connus de l'asthme allergique qui sont les IgE totaux et spécifiques ainsi que les taux d'éosinophiles dans les expectorations bronchiques et dans le sang (Akar-Ghibril, Casale, Custovic, & Phipatanakul, 2020). Une concentration élevée de ces biomarqueurs indique la présence d'un asthme allergique (Akar-Ghibril et al., 2020).

La détermination du phénotype d'un individu atteint d'asthme avec une certaine précision est importante. Car, selon la présentation clinique et le type inflammatoire de l'asthme, le personnel de la santé sera en mesure de déterminer le meilleur traitement à employer et ainsi améliorer la réponse thérapeutique de l'individu (Kaur & Chupp, 2019; Kuruvilla, Lee, et al., 2019)

1.4 Facteurs de risque

L'asthme est reconnu pour être un résultat d'interactions gène-environnement (Bønnelykke & Ober, 2016). Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés dans l'expression clinique et des phénotypes de la maladie (Stern, Pier, & Litonjua, 2020).

1.4.1 Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques ont un effet sur le développement, la sévérité et la réponse thérapeutique de l'asthme. Une histoire familiale d'asthme apporte une plus grande susceptibilité de développer la maladie (Lim, Kobzik, & Dahl, 2010). Par exemple, l'asthme qui est présent chez la mère serait un facteur prédictif important dans l'apparition de l'asthme en bas âge chez les enfants par rapport au père (Lim et al., 2010). De plus, différentes études de jumeaux et de leurs familles ont permis d'estimer une certaine héritabilité de l'asthme qui se situe près de 50 % (Augustine, Al-Aghbar, Al-Kowari, Espino-

Guarch, & van Panhuys, 2022; Thomsen, Ulrik, Kyvik, Ferreira, & Backer, 2006). Plusieurs variants de susceptibilité dans l'asthme ont été découverts à l'aide d'études d'association pangénomique (GWAS). Une des régions les plus étudiées dans la génétique de l'asthme est le locus 17q21 (Das, Miller, & Broide, 2017). Ce locus a été identifié par des GWAS et il contient plusieurs gènes d'intérêts dans l'asthme, dont le gène *ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3 (ORMDL3)* et *gasdermin B (GSDB)*, pour en nommer quelques-uns (James, Milstien, & Spiegel, 2019). Des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans ces gènes se retrouvent associés à l'asthme allergique ainsi qu'à l'asthme précoce chez l'enfant (James et al., 2019). Bien que ces études n'expliquent qu'une partie de l'héritabilité, l'intégration d'études multiomiques en considérant également des aspects environnementaux comme l'épigénétique et le microbiote seront utiles et viendront mieux caractériser les facteurs de risque de la maladie (Augustine et al., 2022).

L'ethnie apporte de la disparité dans l'évolution et le traitement de l'asthme. Ce facteur de risque est bien reconnu dans les populations afro-américaines et hispanophones (Akinbami, Moorman, Simon, & Schoendorf, 2014). Les inégalités entre populations ne sont pas seulement dues à la génétique, mais également dues aux iniquités environnementales et socio-économiques (Akinbami et al., 2014). En effet, la prévalence de l'asthme est à la hausse dans ces deux communautés alors qu'elle est à la baisse ou constante dans les communautés caucasiennes (Akinbami et al., 2014; Stern et al., 2020).

1.4.2 Facteurs environnementaux

L'asthme précoce apparaît chez les enfants en bas âge et les facteurs de risque diffèrent de ceux des adultes, mais il existe un chevauchement entre les facteurs de risque de l'asthme chez les enfants et l'asthme à l'âge adulte (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn, Shih,

& Lee, 2019). Plusieurs expositions tôt dans la vie des nourrissons et même *in utero* sont associées avec le risque de développer de l'asthme en bas âge (Bønnelykke & Ober, 2016). Parmi ces facteurs de risque, il y a l'exposition aux allergènes intérieurs comme les acariens, les squames animales, les moisissures, les souris et les cafards et qui peuvent induire une sensibilisation (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn, et al., 2019). Un autre facteur de risque chez les enfants est une exposition aux virus respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial (VRS), le rhinovirus et l'influenza qui sont associés à l'exacerbation de la maladie ainsi qu'à la respiration sifflante en bas âge (M. R. Edwards, Bartlett, Hussell, Openshaw, & Johnston, 2012).

La composition du microbiote est un autre facteur de risque important à considérer chez les enfants, particulièrement le microbiote intestinal et respiratoire (Stern et al., 2020). Lorsque les circonstances sont normales les bactéries qui composent le microbiote ne nuisent pas l'hôte et peuvent même être bénéfiques. Cependant, s'il y a un déséquilibre au niveau des espèces bactériennes du microbiote, ceci se traduira par une dysbiose et augmenterait la susceptibilité à différentes maladies (Ho & Bunyavanich, 2018). Certaines études avancent que le microbiote intestinal jouerait un rôle important dans le développement de l'asthme et des allergies (M. R. Edwards et al., 2012). Un rôle potentiel du microbiote dans l'asthme et l'allergie a été suggéré par l'hypothèse de l'hygiène (M. R. Edwards et al., 2012). Ces études épidémiologiques ont fait le lien entre des facteurs environnementaux et le risque de devenir atopique. Cette hypothèse de l'hygiène suggère que l'exposition du microbiote des enfants en bas âge, des nouvelles générations, est différente depuis l'arrivée du style de vie occidental (Lambrecht & Hammad, 2017). L'environnement a changé au cours des années, les enfants vivent moins dans les régions rurales, les fratries sont petites ou inexistantes, l'exposition aux animaux de compagnie est limitée, le lait est maintenant pasteurisé et l'alimentation a changé (Lambrecht & Hammad,

2017). Tous ces changements aujourd'hui qui avant étaient associés avec une protection de maladies allergiques ont maintenant presque disparu dû au style de vie occidental et diminueraient la diversité du microbiote (Lambrecht & Hammad, 2017).

Les hormones sexuelles sont importantes dans la transition de la prévalence de l'asthme de l'enfance à l'âge adulte (Chowdhury, Guntur, Newcomb, & Wechsler, 2021). Les garçons ont une prévalence d'asthme allergique plus élevée que chez les filles lors de la petite enfance alors qu'après la puberté la prévalence de l'asthme s'inverse et les femmes sont plus touchées par la maladie que les hommes (Chowdhury et al., 2021; Vink, Postma, Schouten, Rosmalen, & Boezen, 2010). De plus, à l'âge adulte, les femmes ont également plus de risque de développer de l'asthme tardif dû à la grande fluctuation hormonale lors de la ménopause (Chowdhury et al., 2021).

L'obésité augmente le risque d'être atteint d'asthme tardif autant chez les femmes que chez les hommes, mais ce risque serait plus élevé chez les femmes à l'âge adulte (Wong, Forno, & Celedón, 2022). Ce facteur de risque cause aussi une mauvaise réponse thérapeutique et il est difficile de contrôler l'asthme (Wong et al., 2022).

Le tabagisme est bien connu comme un facteur de risque dans l'asthme. Il a un impact au niveau des bébés lorsque la mère fume lors de la grossesse ainsi que pendant l'enfance si les parents sont fumeurs et qu'il y ait une exposition par la fumée secondaire (Harju, Keski-Nisula, Georgiadis, & Heinonen, 2016; McEvoy & Spindel, 2017). Cette exposition apporte des changements au niveau de la méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ce qui augmenterait l'activation des voies de signalisation de type Th2 et conduirait à une susceptibilité accrue de développer de l'asthme (McEvoy & Spindel, 2017; Stern et al., 2020). Le tabagisme touche également les adultes qu'il soit primaire ou secondaire. Il

est un facteur de risque dans l'asthme tardif. Ainsi, les fumeurs asthmatiques ont plus de difficulté à contrôler leurs symptômes avec la médication et sont plus à risque d'avoir des exacerbations (Silverman et al., 2017).

La pollution de l'air dû à l'urbanisation est reliée au développement et à l'exacerbation des symptômes de l'asthme (Guarnieri & Balmes, 2014). Les agents polluants proviennent principalement des véhicules et des usines tels que les matières particulaires qui sont des matières solides ou liquides suspendues dans un gaz, le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre et l'ozone (Guarnieri & Balmes, 2014). Ces polluants causent des dommages oxydatifs qui apportent de l'inflammation ainsi que du remodelage bronchique principalement par les voies de signalisation des Th1 et Th17 (Tiotiu et al., 2020).

Le réchauffement climatique entraîne des conséquences sur les maladies respiratoires surtout en ce qui concerne l'asthme allergique (D'Amato et al., 2020; Pacheco et al., 2021). Ces changements apportent une augmentation de la concentration en CO₂ dans l'atmosphère et induisent une croissance plus rapide et importante des végétaux (D'Amato et al., 2020; Luschkova, Traidl-Hoffmann, & Ludwig, 2022). L'intensité du pollen est alors augmentée par un allongement de la période de pollinisation et une augmentation de la concentration de pollen dans l'air (Luschkova et al., 2022). La saison des allergènes étant allongée provoquera des réactions allergiques chez les individus asthmatiques par des allergènes modifiés et plus allergéniques (Luschkova et al., 2022; Rauer et al., 2021).

Plusieurs autres facteurs de risque influencent le développement et la persistance de l'asthme tardif chez l'adulte tels que les médicaments, le stress et l'exposition professionnelle (Kuruvilla, Vanijcharoenkarn, et al., 2019). La Figure 2 résume les différents facteurs de risque de l'asthme pouvant influencer son développement séparé en facteurs

de l'asthme précoce (A) et de l'asthme tardif (B) ainsi que les facteurs de risque communs (C) dans ces deux types d'asthme.

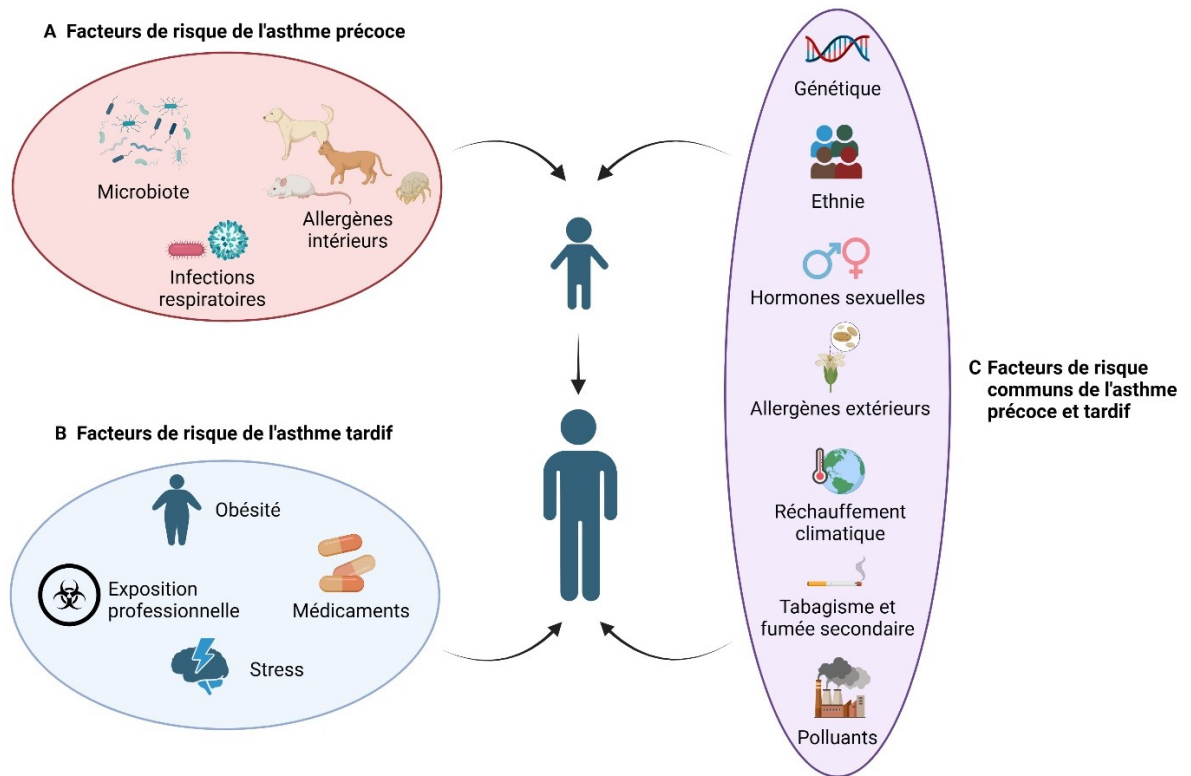


Figure 2. Facteurs de risque impliqués dans l'asthme pouvant influencer son développement

Les facteurs de risque sont séparés pour ceux impliqués principalement dans **(A)** l'asthme précoce chez les enfants et ceux impliqués particulièrement dans la présentation de **(B)** l'asthme tardif chez les adultes. **(C)** Les facteurs de risque communs qui se chevauchent sont présents autant dans la présentation de l'asthme précoce que dans l'asthme tardif (Figure réalisée avec BioRender, 2023)
© Marie-Eve Lavoie.

1.5 Pharmacothérapie

Les symptômes que provoque l'asthme peuvent être contrôlés en réduisant l'exposition aux déclencheurs et à l'aide de traitements pharmacologiques. Les classes de médicaments utilisées dans le traitement de l'asthme sont dans un premier temps les bronchodilatateurs β_2 agonistes de courte durée d'action (BACA) ou de longue durée d'action (BALA; GINA, 2022; Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2014). Il y a également des bronchodilatateurs anticholinergiques de courte durée d'action et des antagonistes muscariniques de longue durée d'action (GINA, 2022). Tous ces bronchodilatateurs provoquent un relâchement des muscles lisses bronchiques, selon leur mécanisme d'action et leur durée d'action spécifique. Ensuite, l'ajout de corticostéroïdes inhalés (CSI) qui appartiennent à la classe des anti-inflammatoires vient réduire l'inflammation des bronches (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2014). Les BALA peuvent également se retrouver dans des produits combinés avec des CSI ce qui facilite la prise de médicaments chez l'utilisateur, aide à une meilleure adhérence au traitement ainsi qu'à un meilleur contrôle de symptômes (Gans & Gavrilova, 2020). D'autres classes de médicaments peuvent être utilisées selon le phénotype et la sévérité de l'asthme comme des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) qui relâchent les muscles lisses et réduisent l'inflammation bronchique, ainsi que des méthylxanthines qui inhibent les médiateurs lipidiques (prostaglandines; Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2014). Dans les cas d'asthme sévère, il y a maintenant des traitements biologiques disponibles. Ils sont composés d'anticorps monoclonaux tels que les anti-IgE qui bloquent la dégranulation des granulocytes impliqués dans l'inflammation bronchique, les anti-IL-4 et anti-IL-5 qui sont des anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-4 et l'IL-5. De plus, des corticostéroïdes par voie orale peuvent être prescrits, pour en

nommer que quelques-uns (GINA, 2022). Le Tableau 3 résume les principaux traitements pharmacologiques utilisés chez les personnes asthmatiques.

Tableau 3. Principaux médicaments utilisés dans le traitement pharmacologique de l'asthme

(adapté de Association des pharmaciens du Canada, 2015; Global Initiative for Asthma, 2022; Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2014)

Classe thérapeutique	Nom du médicament (Nom commercial)	Mécanisme d'action
Bronchodilatateurs $\beta 2$ agoniste de courte durée d'action (BACA)	Salbutamol (Ventolin [®] , Airomir [®])	Activent les récepteurs $\beta 2$ agonistes du système sympathique, provoquent le relâchement des fibres des muscles lisses bronchiques.
	Terbutaline (Bricanyl [®] Turbuhaler [®])	
Bronchodilatateurs $\beta 2$ agoniste de longue durée d'action (BALA)	Salmétérol (Serevent [®])	Activent les récepteurs $\beta 2$ agonistes du système sympathique, provoquent le relâchement des fibres des muscles lisses bronchiques.
	Formotérol (Oxeze [®] , Foradil [®])	
Corticostéroïdes inhalés(CSI)	Fluticasone (Flovent [®])	Anti-inflammatoires qui inhibent la production des médiateurs de l'inflammation dans la réaction inflammatoire des voies aériennes.
	Budésonide (Pulmicort [®])	
	Ciclésonide (Alvesco [®])	
	Beclométhasone (Qvar [®])	
	Mométasone (Asmanex [®] Twisthaler [®])	
Produits combinés BALA + CSI	Formotérol + budésonide (Symbicort [®])	Voir mécanismes d'actions des BALA et des CSI.
	Formotérol + mométasone (Zenhale [®])	
	Salmétérol + fluticasone (Advair [®])	

Bronchodilatateurs anticholinergiques à courte durée d'action	Ipratropium (Atrovent®)	Action compétitive au niveau des récepteurs cholinergiques des muscles lisses bronchiques. L'effet anticholinergique causera une relaxation des muscles lisses bronchiques.
Bronchodilatateurs antagonistes muscariniques à longue durée d'action	Tiotropium (Spiriva®)	Antagonistes spécifiques des récepteurs muscariniques de longue durée d'action. Les molécules se fixent aux récepteurs muscariniques des muscles lisses des bronches et ils inhibent les effets cholinergiques (bronchoconstriction) de l'acétylcholine qui est libérée à partir des terminaisons nerveuses parasympathiques.
	Glycopyrronium (Seebri® Breezhaler®)	
	Aclidinium (Tudorza® Genuair®)	
	Uméclidinium (Incruse® Ellipta®)	
Produits combinés Bronchodilatateurs anticholinergiques + BALA	Aclidinium et Formotérol (Duaklir® Genuair®)	Voir mécanismes d'actions des bronchodilatateurs anticholinergiques et des BALA.
	Glycopyrronium et Indacatérol (Ultibro® Breezhaler®)	
	Tiotropium et Olodatérol (Inspiroto® Respimat®)	
	Uméclidinium et Vilantérol (Anoro® Ellipta®)	
	Salbutamol et Ipratropium (Combivent®)	

Méthylxanthines	Théophylline (Uniphyll®)	Apporte une relaxation des muscles lisses bronchiques en inhibant les prostaglandines qui provoquent une contraction musculaire au niveau des muscles lisses bronchiques.
Antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT)	Montélukast (Singulair®)	Pour le cas d'asthme allergique, apporte une diminution de la production de mucus, une diminution de la bronchoconstriction et inhibe le processus inflammatoire en bloquant les récepteurs des leucotriènes.
	Zafirlukast (Accolate®)	
Anticorps Anti-IgE	Omalizumab (Xolair®)	Pour le cas d'asthme allergique, apporte une diminution de bronchospasme provoqué par un agent inflammatoire en bloquant l'action de l'histamine ainsi que l'activation et la dégranulation des éosinophiles.
Anti-IL-4	Dupilumab (Dupixent®)	Anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine 4. Pour le cas d'asthme éosinophile sévère, les molécules agissent sur IL-4 et ils vont diminuer le processus inflammatoire des bronches.

Anti-IL-5	Reslizumab (Cinqair®)	Anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine 5. Pour le cas d'asthme éosinophile sévère, les molécules agissent sur IL-5 et vont diminuer le processus inflammatoire des bronches.
	Benralizumab (Fasenra®)	
	Mépolizumab (Nucala®)	

CHAPITRE 2 – CHEVAUCHEMENT DE L'ASTHME ET DE LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

2.1 La maladie pulmonaire obstructive chronique

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est caractérisée par une obstruction bronchique incomplète qui n'est pas complètement réversible et associée à une réponse inflammatoire chronique (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023). Cette maladie est définie par des troubles bronchiques et/ou alvéolaires causés par une exposition accrue à des particules nocives et plus particulièrement à l'inhalation de la fumée de tabac (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023). Il est possible de diviser la MPOC en deux pathologies dont ceux ayant des troubles bronchiques comme étant la bronchite chronique et ceux ayant des troubles alvéolaires comme étant de l'emphysème pulmonaire (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023; Kim & Criner, 2013). Une certaine proportion des personnes peuvent avoir une présentation mixte des deux pathologies (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023; Kim & Criner, 2013).

2.1.1 La bronchite chronique

La bronchite chronique est définie par une toux chronique et une production de sécrétions de la muqueuse bronchique (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023). Pour obtenir le diagnostic de la bronchite chronique, il doit y avoir eu l'observation des symptômes pendant au moins trois mois dans l'année et durant deux années consécutives (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023; Kim &

Criner, 2013). Dans cette pathologie, les expositions à la fumée de cigarette, aux infections virales ou aux infections bactériennes causent une réaction inflammatoire au niveau pulmonaire et déclenchent une hypersécrétion bronchique des cellules à gobelet (Kim & Criner, 2013). Cette hypersécrétion cause beaucoup de mucus dans l'arbre bronchique ce qui rend l'expectoration difficile par le patient. Cette difficulté à expectorer est souvent aggravée par une diminution de l'activité ciliaire, de l'obstruction bronchique et souvent une toux moins efficace chez les patients atteints de bronchite chronique (Gauthier et al., 2002; Kim & Criner, 2013). Les symptômes cliniques sont une toux chronique, des expectorations abondantes, la dyspnée, une fonction respiratoire diminuée et une augmentation des exacerbations respiratoires (Kim & Criner, 2013).

2.1.2 L'emphysème pulmonaire

L'emphysème est caractérisé par un processus inflammatoire et une destruction des structures et des capillaires alvéolaires causant une perte d'élasticité des tissus pulmonaires (Goldklang & Stockley, 2016; Milot & Morissette, 2013). La perte d'élasticité des tissus pulmonaires apporte le collapsus des petites voies aériennes lors de l'expiration ce qui vient emprisonner l'air dans les poumons (Sharafkhaneh, Hanania, & Kim, 2008). L'exposition à la fumée de cigarette est la principale cause de cette pathologie de 30 % à 50 % des patients atteints d'emphysème sont des fumeurs et le reste sont des ex-fumeurs (Bernstein, Boulet, & Wechsler, 2017; Goldklang & Stockley, 2016; Sharafkhaneh et al., 2008). Une condition héréditaire peut également être responsable de l'apparition d'un emphysème pulmonaire et elle se nomme la déficience en α -1 antitrypsine (Bernstein et al., 2017; Gauthier et al., 2002). Environ un pourcent des patients MPOC sévères sont atteints de déficience en α -1 antitrypsine (Gauthier et al., 2002). De plus, 20 % des cas ne seront pas attribuables au tabagisme, mais aux expositions environnementales et professionnelles (Bernstein et al.,

2017). Les symptômes cliniques de l'emphysème sont la dyspnée, la toux et une oppression thoracique (Gauthier et al., 2002).

2.2 Le chevauchement asthme-MPOC

L'asthme et la MPOC sont deux maladies distinctes, mais qui peuvent se présenter et évoluer chez un même individu. Dans les années soixante, ce concept a été souligné dans le *Dutch hypothesis* par le professeur Orie et ses collègues (Postma, Weiss, van den Berge, Kerstjens, & Koppelman, 2015). Depuis les dernières décennies, le terme du chevauchement asthme-MPOC est apparu (*asthma-COPD overlap [ACO]*) et est devenu de plus en plus reconnu, mais il n'a pas obtenu un consensus auprès de tous les professionnels de la santé et des chercheurs (Barnes, 2016; Rogliani, Ora, Puxeddu, & Cazzola, 2016). En 2007, la Société canadienne de thoracologie a ajouté des recommandations concernant la gestion des patients qui présentent un cas clinique avec de l'asthme et la MPOC (O'Donnell et al., 2007). Par la suite, en 2015, le GINA et le *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) ont publié conjointement un guide sur le diagnostic de l'asthme, la MPOC et le syndrome de chevauchement asthme-MPOC (*asthma-COPD overlap syndrome [ACOS]*; GINA, 2015). Aujourd'hui on parle d'ACO, le terme syndrome a été abandonné, car le type de manifestation clinique de l'ACO se présente de plusieurs manières donnant différents phénotypes causés par des mécanismes et des facteurs de risque divers, donc il ne peut être considéré comme un syndrome (Barnes, 2016; Rogliani et al., 2016).

Il n'y a pas encore un consensus sur la définition de l'ACO en 2023. Le GOLD a fait marche arrière et il ne définit plus le chevauchement de l'asthme et de la MPOC comme telle, mais il considère plutôt les deux maladies de manière distincte qui peuvent avoir en

commun des phénotypes et des paramètres cliniques chez un même individu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023). Dans certains cas, le chevauchement des deux maladies peut se présenter chez les individus MPOC où il y aura la manifestation des traits reliés à l'asthme tels qu'une inflammation de type Th2, un taux d'éosinophiles plus élevé et une réversibilité bronchique (Christenson et al., 2015). La prévalence de l'ACO chez les personnes MPOC peut représenter entre 10 % et 40 % des cas (Barrecheuren, Esquinas, & Miravittles, 2015; Mekov et al., 2021). Par ailleurs, certains individus atteints d'asthme ayant un historique de fumeurs pourront voir apparaître une obstruction chronique et une diminution de leur capacité pulmonaire ainsi que présenter les traits reliés à la MPOC tels une toux chronique, la production de sécrétions abondantes et de la dyspnée (Hikichi et al., 2018). Ce cas de figure peut représenter de 15 % à 35 % des personnes asthmatiques (Mekov et al., 2021). De plus, le diagnostic de l'ACO peut être difficile chez certaines personnes, car l'expression des traits cliniques des maladies peut être plus subtile, ce qui peut expliquer pourquoi il y a une grande variance dans la prévalence de l'ACO (Mekov et al., 2021).

2.2.1 Caractéristiques cliniques et biologiques du chevauchement asthme-MPOC

L'asthme et la MPOC partagent plusieurs caractéristiques cliniques et biologiques similaires. Les caractéristiques cliniques partagées entre les deux maladies sont principalement l'obstruction et l'inflammation pulmonaire. Ces particularités cliniques apportent une restriction du débit respiratoire et provoquent des symptômes similaires dans les deux maladies comme la toux, la dyspnée, une hypersécrétion bronchique et une respiration sifflante (Cosío, Dacal, & Pérez de Llano, 2018). Cependant, l'obstruction bronchique est habituellement réversible chez les personnes asthmatiques alors qu'elle est

plus souvent irréversible et progressive chez les individus atteints de la MPOC (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023). L'inflammation pulmonaire est une caractéristique similaire dans les deux pathologies, mais elle se manifeste par différentes voies biologiques. L'inflammation dans l'asthme se retrouve plus souvent au niveau des bronches et est surtout de type Th2, car elle est principalement induite par les éosinophiles, les lymphocytes T CD4⁺ et les mastocytes (Mekov et al., 2021; Ramakrishnan R. K., Mahboub B., & Hamid Q., 2017). La voie biologique Th2 activée dans l'asthme relâche des médiateurs inflammatoires qui induisent une HRB caractéristique de l'asthme (GINA, 2022). Alors que dans la MPOC, l'inflammation est plus souvent de type Th1 et elle se retrouve majoritairement au niveau du parenchyme pulmonaire et des bronchioles (Mekov et al., 2021; Ramakrishnan R. K. et al., 2017). De plus, elle est spécialement caractérisée par la présence de neutrophiles, de lymphocytes T CD8⁺ et de macrophages (Mekov et al., 2021; Ramakrishnan R. K. et al., 2017). L'activation de la voie biologique Th1 n'induit pas une HRB dans la MPOC contrairement à l'inflammation de type Th2 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023).

L'ACO est une maladie ayant des manifestations hétérogènes. Cette hétérogénéité est amenée par les caractéristiques cliniques et biologiques de l'asthme chevauchant ceux de la MPOC et *vice versa* (Cosío et al., 2018). D'autant plus que ces maladies de manière séparée sont considérées comme différentes et arborant plusieurs phénotypes, il est difficile pour les cliniciens d'établir un diagnostic d'ACO (Roman-Rodriguez & Kaplan, 2021). Le Tableau 4 représente les caractéristiques cliniques et biologiques qu'il est possible de rencontrer dans l'asthme, la MPOC et l'ACO.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques et biologiques de l'asthme, la MPOC et l'ACO

(adapté de Barnes, 2016; Global Initiative for Asthma, 2022; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023; Roman-Rodriguez & Kaplan, 2021).

Caractéristiques	Asthme	MPOC	ACO
Symptômes	Toux, dyspnée, respiration sifflante, oppression thoracique	Toux, dyspnée, hypersécrétion bronchique	Toux, dyspnée, respiration sifflante, oppression thoracique, hypersécrétion bronchique
Obstruction bronchique	Réversible	Irréversible et persistante	Réversible partiellement
Atopie	Présente	Absente	Présente et/ou absente
Inflammation pulmonaire	Prédominance éosinophilique Th2	Prédominance neutrophilique Th1	Éosinophilique et/ou neutrophilique
HBR	Présence d'HRB	Absence d'HRB	Présence d'HRB
Tabagisme (fumeurs ou ex-fumeurs)	Présent et/ou absent	Présent	Présent

ACO : chevauchement de l'asthme et de la maladie pulmonaire obstructive, HBR : hyperréactivité bronchique, MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique, Th1 : lymphocytes T auxiliaires 1, Th2 : lymphocytes T auxiliaires 2.

CHAPITRE 3 – LA POPULATION DU SAGUENAY–LAC-SAINT-JEAN

3.1 Une population à effet fondateur

L'effet fondateur est un phénomène résultant de l'immigration d'un petit nombre d'individus provenant d'une plus grande population dans l'établissement d'une nouvelle population (Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires, 2023, [CORAMH]; Moreau, Vézina, & Labuda, 2007). Les individus qui ont immigré apportent leur propre bagage génétique, mais qui ne représente qu'une partie restreinte de la diversité de la population mère (Moreau et al., 2007). Ceci fait en sorte que la génétique de cette nouvelle population est plus homogène, il y a des gènes qui auront une fréquence plus élevée alors que d'autres auront une fréquence diminuée ou même absente. En ce qui concerne la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLJS), sa formation et son développement reposent historiquement sur plusieurs petits effets fondateurs (Lavoie, Tremblay, Houde, & Vézina, 2005). Les différents mouvements de la population ont entraîné un triple effet fondateur (CORAMH, 2023). Une dizaine de milliers d'immigrants provenant de la France sont venus s'établir dans la vallée du Saint-Laurent entre le 17^e et 18^e siècle (Gagnon & Heyer, 2001). Par la suite, certains de ces immigrants français se sont déplacés dans la région de Charlevoix (Moreau et al., 2007). Vers les années 1830, certains des habitants de Charlevoix ont quitté cette région pour coloniser le SLSJ (CORAMH, 2023). Ce triple effet fondateur couplé avec une forte natalité et l'isolement dû à l'éloignement de la région apporta une augmentation de la fréquence des gènes causant des maladies héréditaires (Bouchard, 2004). Ceci a comme effet d'avoir une moins grande diversité de la

généétique dans cette région contrairement aux grandes régions métropolitaines (Lavoie et al., 2005).

3.2 La cohorte familiale d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean

La cohorte familiale d'asthme du SLSJ a été créée il y a vingt ans (à partir de 1997) afin d'étudier l'influence des déterminants génétiques de l'asthme (Laprise, 2014). Elle est bien documentée et comprend 1394 individus regroupés en 271 familles (Laprise, 2014). Les individus asthmatiques de cette cohorte sont majoritairement atteints d'asthme allergique et présentent une sévérité d'asthme allant de léger à modéré. De plus, cette cohorte provient d'une région du SLSJ dite à effet fondateur, ce qui apporte un avantage dans l'étude de maladies à traits complexes comme l'asthme en diminuant l'hétérogénéité du bagage génétique par le partage de blocs haplotypiques plus longs que dans une population cosmopolite (Laprise, 2014; Moreau et al., 2007). Pour faire partie de la cohorte durant le recrutement, les parents des *probands* devaient eux aussi accepter de participer à l'étude afin d'avoir minimalement un trio sur deux générations. De plus, le recrutement a été effectué chez des individus asthmatiques qui avaient au moins deux des critères suivants :

- 1- Ayant au moins trois visites à la clinique médicale pour de l'asthme aigu en un an ;
- 2- Avoir deux hospitalisations liées à l'asthme ou plus en un an ;
- 3- L'utilisation de corticostéroïdes pour contrôler les symptômes (six mois d'utilisation de corticostéroïdes oraux ou un an d'utilisation de corticostéroïdes inhalés (CSI).

Ensuite, tous les membres de la famille qui souhaitaient participer à l'étude étaient inclus. De plus, l'un des parents devait être non affecté et les quatre grands-parents devaient

être d'origine canadienne-française. Un profil phénotypique, comprenant plus de 75 traits phénotypiques, a été défini pour chaque participant à l'aide d'un questionnaire standardisé, de mesures immunologiques et sérologiques, d'une spirométrie, d'une provocation bronchique à la méthacholine et de tests d'allergies. Une description complète de la cohorte au recrutement se trouve dans Laprise (Laprise, 2014).

CHAPITRE 4 – LONGITUDINAL FOLLOW-UP OF THE ASTHMA STATUS IN A FRENCH-CANADIAN COHORT

**Marie-Eve Lavoie^{1,2}, Jolyane Meloche^{1,2}, Anne-Marie Boucher-Lafleur^{1,2}, Paul Bégin³,
Charles Morin³, Louis-Philippe Boulet⁴, Anne-Marie Madore^{1,2}, Catherine Laprise^{*1,2,3}**

¹Centre intersectoriel en santé durable, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, QC,
Canada, G7H 2B1

²Département des Sciences Fondamentales, Université du Québec à Chicoutimi,
Saguenay, QC, Canada, G7H 2B1

³Centre intégré universitaire en santé et services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean,
Saguenay, QC, Canada, G7H 7K9

⁴Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
(CRIUCPQ), Université Laval, Québec, QC, Canada, G1V 4G5

*Corresponding author:

Catherine Laprise, PhD

Département des sciences fondamentales,

Université du Québec à Chicoutimi,

Chicoutimi, Québec, Canada G7H 2B1

Tel: +418-545-5011 ext. 5659 | 581-235-1205

Fax: +418-615-1203

Email: catherine.laprise@uqac.ca

4.1 Avant-propos

Cet article a été soumis le 21 avril 2022 au *Scientific Reports Journal* et il a été accepté le 3 août 2022. Il a été publié en ligne le 13 août 2022.

Remerciements : Nous tenons à remercier les participants de la cohorte familiale d'asthme du SLSJ pour leur précieuse participation à cette étude.

Contributions des auteurs : M-E.L.: acquisition des données, analyses, interprétation des données, rédaction du manuscrit; J.M. : interprétation des données, rédaction du manuscrit; A-M.B.L. : acquisition de données; A-M.M. : révision des analyses et révision du manuscrit; P.B. : évaluation clinique au recrutement; C.M. : évaluation clinique au recrutement; L-P.B. : évaluation clinique et interprétation des changements de statut clinique basé sur les données; C.L. : a conçu, construit et dirige la cohorte du SLSJ; a conçu l'étude, a dirigé l'analyse des données, la rédaction et la révision du manuscrit menant à sa publication. Tous les auteurs ont approuvé la version finale.

Financement : M-E.L. a été soutenu par les bourses de recherche de premier cycle du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG-BRPC) et par une bourse de formation de maîtrise du Fonds de recherche du Québec–Santé (FRQS). J.M. a été soutenu par une bourse de formation postdoctorale du Fonds de recherche du Québec–Santé (FRQS). Ce projet a été soutenu par des subventions de fonctionnement des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC, PI : C.L.). C.L. est directrice du Centre intersectoriel en santé durable, codirectrice de *Environment, genetics and cancer axis of the*

Respiratory Health Network (RHN), investigatrice de l'étude CHILD, membre du consortium InFAC et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en environnement et génétique des troubles respiratoires et de l'allergie (www.chairs.gc.ca) et co-titulaire de la Chaire de recherche en santé durable du FRQS.

Intérêts concurrentiels : Les auteurs n'ont aucun intérêt concurrentiel à déclarer.

Informations supplémentaires : Cet article a du matériel supplémentaire, il est retrouvé à l'Annexe 1.

Source : Lavoie ME, Meloche J, Boucher-Lafleur AM, Bégin P, Morin C, Boulet LP, Madore AM, Laprise C. (2022). Longitudinal follow-up of the asthma status in a French-Canadian cohort. *Sci Rep*, 12(1), 13789. doi: 10.1038/s41598-022-17959-6.

4.2 Résumé

L'asthme touche 340 millions de personnes dans le monde et varie dans le temps. Il y a vingt ans, au Canada, la cohorte familiale d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean a été créée pour étudier les composantes génétiques et environnementales de l'asthme. Cette étude est un suivi de 125 participants de cette cohorte pour explorer l'apparition, la persistance et la progression de l'asthme sur une période de 10 à 20 ans. Les participants ont répondu à un questionnaire clinique standardisé. La fonction pulmonaire a été évaluée (volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS₁), capacité vitale forcée (CVF), réversibilité bronchique et provocation à la méthacholine), des tests d'allergie cutanée ont été effectués, des échantillons de sang ont été obtenus (immunoglobuline E, numération des globules blancs) et les phénotypes ont été comparés entre le recrutement et le suivi.

Parmi les participants sans asthme au recrutement, 12 % ont développé un phénotype d'asthme adulte avec la présence de facteurs de risque, tels que l'atopie, un indice de masse corporelle élevé et l'exposition au tabagisme. Une diminution des valeurs de la concentration de méthacholine, administrée par inhalation, qui provoque une chute du $VEMS_1$ de 20 % (PC_{20}) dans ce groupe a été observée et une diminution du rapport FEV_1/FVC dans tous les groupes. De plus, 7 % des personnes asthmatiques au recrutement ont développé une maladie pulmonaire obstructive chronique, présentant des facteurs de risque au recrutement, tels qu'une hyperréactivité bronchique modérée à sévère, une exposition au tabagisme et de l'asthme. Cette étude a permis une meilleure interprétation de l'évolution de l'asthme. La caractérisation phénotypique fine est la première étape pour des études génétiques et épigénétiques significatives.

Mots clés : Asthme, étude longitudinale, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), immunoglobuline E (IgE), atopie, cohorte du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

4.3 Abstract

Asthma affects 340 million people worldwide and varies in time. Twenty years ago, in Canada, the Saguenay–Lac-Saint-Jean asthma family cohort was created to study the genetic and environmental components of asthma. This study is a follow-up of 125 participants of this cohort to explore the appearance, persistence, and progression of asthma over 10 to 20 years. Participants answered a clinical standardized questionnaire. Lung function was assessed (forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity, bronchial reversibility, and methacholine bronchoprovocation), skin allergy testing was performed, blood samples were obtained (immunoglobulin E, white blood cell counts) and

phenotypes were compared between recruitment and follow-up. From the participants without asthma at recruitment, 12 % developed a phenotype of adult-onset asthma with the presence of risk factors, such as atopy, high body mass index, and exposure to smoking. A decrease of PC₂₀ values in this group was observed and a decrease in the FEV₁/FVC ratio in all groups. Also, 7 % of individuals with asthma at recruitment developed chronic obstructive pulmonary disease, presenting risk factors at recruitment, such as moderate-to-severe bronchial hyperresponsiveness, exposure to smoking, and asthma. This study allowed a better interpretation of the evolution of asthma. Fine phenotypic characterization is the first step for meaningful genetic and epigenetic studies.

Keywords: Asthma, longitudinal study, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), immunoglobulin E (IgE), atopy, Saguenay–Lac-Saint-Jean cohort.

Abbreviations

ACO: Asthma-COPD overlap

AHR: Airway hyperresponsiveness

BD: Bronchodilator

BMI: Body mass index

CIUSSS: Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second

FVC: Forced vital capacity

ICS: Inhaled corticosteroids

IgE: Immunoglobulin E

IL: Interleukin

PC₂₀: Methacholine concentration inducing a 20% decrease in FEV₁

SLSJ: Saguenay–Lac-Saint-Jean

T_H2: T-helper type 2 cells

4.4 Introduction

Nearly 340 million people around the world were affected by asthma according to the Global Burden of Disease Study in 2016 [1], making it one of the most common chronic diseases worldwide. In Canada, 3.8 million people live with asthma [2]. The prevalence of asthma continues to increase in low-to-middle-income countries, whereas in high-income countries it seems to have peaked because of improved asthma control or reduced incidence [3].

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract characterized by airway hyperresponsiveness (AHR) and airway obstruction [4]. It can affect people of all ages and vary over time. Some people develop asthma during childhood and see their symptoms disappear in their teenage years, while others develop the disease in adulthood [5]. These symptoms can be triggered by several factors, such as exposure to allergens in sensitized people and irritating agents (smoke, strong smells, or exhaust fumes), exercising, and changing seasons, as well as respiratory infections [4]. Environmental stimuli may trigger an inflammatory cascade driven by T-helper type 2 (T_H2) cells in asthmatic patients [6, 7], leading to narrowing of bronchi lumen, which is reflected by a decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) in spirometry testing. AHR can be estimated by the PC_{20} , the methacholine concentration inducing a 20% decrease in FEV_1 . Furthermore, persistent airflow limitation, defined as a reduced ratio of FEV_1 to forced vital capacity (FVC) post-bronchodilator, can develop in a subgroup of patients with adult-onset asthma [8]. A reduced FEV_1 to FVC ratio (below 0.70) is also observed in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [9].

Asthma is a multifactorial disorder. Since asthma development and progression are influenced by various genetic and environmental factors, the pathogenesis and natural history of this disease are not well understood [10]. Longitudinal studies are required to discover the evolution of asthma over time [11]. Many studies have investigated the atopic march and featured childhood asthma, which helped establish a better picture of the situation [12, 13]. An improved characterization of the various phenotypes in adults would facilitate a greater understanding of the clinical evolution of the disease and its persistence, create a better representation of asthma in an adult population over time, and may identify new therapeutic strategies.

Recruitment to the Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) asthma family cohort began 20 years ago to study the influence of the genetic determinants on asthma and its persistence over time [14] (Figure 3). Since we focused on the genetics of allergic asthma, we recruited affected probands and their parents, with the consequence that the majority of the asthmatic individuals are allergic and have mild-to-moderate asthma. The present study evaluates the respiratory condition of a subsample of the SLSJ asthma family cohort, using the same clinical procedures (health questionnaire, spirometry, and skin prick test) to study the evolution of the disease 10 to 20 years after their first visit. The objective of this study was to assess changes in asthma status and other respiratory or clinical parameters.

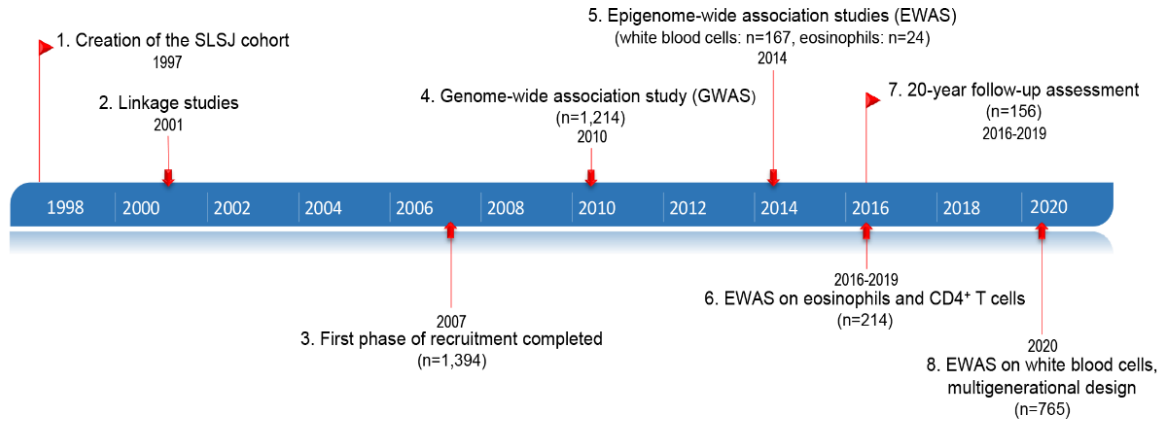


Figure 3. Timeline of the SLSJ asthma family cohort

Stages in the acquisition of phenotypic, genomic, and epigenomic data for the SLSJ family cohort. Description of approaches used at each stage: 1.-3. Standardized questionnaire, respiratory measurements, blood samples (IgE, differential white blood cell counts, and DNA), 2. Microsatellite markers, 4. Illumina 610K-Quad chip, 5. Infinium Human Methylation 450K chip (white blood cells and eosinophils), 6. Isolation of naive CD4⁺ T cells and eosinophils for DNA and RNA extraction for methylome and transcriptome (methylome sequencing with custom methyl capture panel [MCC-Seq] and RNA sequencing), 7. Standardized questionnaire, respiratory measurements, blood samples (IgE, differential white blood cell counts, DNA, RNA, and plasma), 8. MCC-Seq (white blood cells). Between 2001 and 2010, candidate gene studies were performed with genetic variants, expression, and methylation data.

4.5 Methods

Study population

The first phase of recruitment for the SLSJ cohort was from 1997 to 2003 and 2006 to 2007. It consisted of 1,394 individuals from 271 independent families [14]. Recruitment was conducted through probands and then included all family members who wanted to participate in the study. Additional detail on recruitment is provided in the supplementary

file 1 (in the study population section). The present study was realized 20 years after the first recruitment phase (from 2016 to 2019). A total of 215 participants were selected in the context of another project and the follow-ups were done at the same time. There were initially 156 participants in the follow-up research project. Among them, 31 participants were children at recruitment, i.e., 16 years old and younger (the age corresponding to adult asthma). The remaining 125 individuals (80%), comprising 58 men and 67 women, agreed to participate in the two required visits to reassess their respiratory condition. Thus, only the adult participants at recruitment and follow-up were kept to perform analyses on an adult population only, therefore preventing mixing of children and adult clinical measures. All participants provided written consent for their participation at recruitment, in accordance with the rules of the ethics committee of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Saguenay–Lac-Saint-Jean* (project #0002-001). This committee also approved experimental protocols including questionnaires, respiratory measures and skin prick tests.

Measurements and definitions of outcomes

In this longitudinal study, a clinical standardized respiratory questionnaire was completed (modified from [15]). The questionnaire evaluated many elements regarding asthma and related phenotypes that are self-reported such as age of onset of asthma, allergies, respiratory symptoms, medication, health habits, family history, environmental exposures, and comorbidities. Thereafter, respiratory measurements were carried out according to the guidelines of the American Thoracic Society [16]. FEV₁, PC₂₀ and bronchodilator (BD) reversibility test were performed to assess lung function parameters [14]. Allergy was assessed using skin prick test for 27 allergens including animal dander, indoor and outdoor aeroallergens, as well as food allergens (see supplementary file in the data collection section). Participants were considered atopic if they exhibited at least one

positive response as defined by a wheal diameter ≥ 3 mm and $>50\%$ of positive control (histamine) reaction after 10 min. Blood samples were collected from each participant to measure serum IgE levels, white blood cell counts (basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, and neutrophils), as well as to perform DNA and RNA extraction and collect plasma samples for further studies [14]. Data were also collected at the archives of Chicoutimi Hospital (*CIUSSS*) for 123 of the 125 participants; two of them did not have records at this hospital. Information on asthma and COPD diagnosis were considered. Only data from the standardized respiratory questionnaire and clinical assessment at follow-up were used for the two participants with no records at the *CIUSSS*.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp). Normal distribution was verified for all groups tested, and parametric or non-parametric tests were performed accordingly. A \log_{10} -transformation was used to render total serum IgE levels and PC_{20} concentration distributions approximately normal. To analyze the differences between groups at recruitment and follow-up, T-test and Wilcoxon test for matched data were conducted for continuous variables and Chi-square or Fisher's exact test for categorical data. In Table 5, the differences were measured for each group, i.e., the All participants, the No asthma, and the Asthma groups, between recruitment and follow-up and thus for each parameter. Analyses were performed in order to measure possible associations between variables. Spearman Rho correlations were used between all variables. Multiple linear regression models were also tested to identify variables explaining significant differences between recruitment and follow-up that were found in previous analyses, with models having identified variable with significant differences as dependent variable and values of likely

explanatory variables at first recruitment as independent variables. P-values <0.05 were considered significant.

4.6 Results

Table 5 presents the phenotypic description of the participants at recruitment and at follow-up and is divided into three groups (All participants, No asthma, and Asthma) according to the asthma status of participants at recruitment. The subsample of 125 participants included 58 men and 67 women. At recruitment, the age of these individuals ranged from 17 to 68 years (mean of 41 years). At follow-up, participants were aged 27 to 83 years (mean, 58 years). BMI values increased from 24.96 at recruitment to 27.06 at follow-up ($p < 0.0001$) and the number of smokers displayed a marked decrease at follow-up from 22 to four participants ($p < 0.001$).

Table 5. Characteristics of the 125 individuals at recruitment and follow-up

Parameters	Recruitment			Follow-up		
	All participants (n=125)	No asthma (n=57)	Asthma (n=68)	All participants* (n=125)	No asthma* (n=57)	Asthma* (n=68)
Age, mean (range)	41 (17-68) ^{†††}	43 (17-68) ^{†††}	39 (17-62) ^{†††}	58 (27-83) ^{†††}	60 (27-83) ^{†††}	56 (29-81) ^{†††}
Sex M:F (ratio)	1:1.16	1:1.04	1:1.27	1:1.16	1:1.04	1:1.27
Asthma, n (%)**	68 (54)	0 (0) [†]	68 (100)	75 (60)	7 (12) [†]	68 (100)
Age of onset, mean (range)	17 (0-54)	NA	17 (0-54)	19 (0-64)	43 (17-64)	17 (0-54)
FEV₁, % pred pre-BD (SD)	95 (18)	102 (15)	89 (17)	94 (20)	103 (16)	87 (21)
FEV₁ / FVC pre-BD (SD)	0.78 (0.09) ^{†††}	0.81 (0.06) ^{†††}	0.75 (0.10) ^{††}	0.74 (0.09) ^{†††}	0.78 (0.06) ^{†††}	0.71 (0.10) ^{††}
FEV₁ / FVC post-BD (SD)	0.80 (0.08) ^{†††}	0.83 (0.05) ^{†††}	0.77 (0.10) ^{††}	0.77 (0.08) ^{†††}	0.80 (0.05) ^{†††}	0.73 (0.09) ^{††}
PC₂₀, mg/ml (SD)	10.44 (5.9)	28.07 (2.9) [†]	3.53 (5.8)	9.93 (5.8)	19.75 (3.9) [†]	4.68 (6.3)
BD, % (SD)	6.21 (6.5)	3.79 (4.8)	8.06 (7.1)	5.51 (8.4)	3.25 (4.4)	7.24 (10.1)
IgE, µg/L (SD)	103.08 (4.4)	56.31 (3.7)	168.50 (4.2)	106.37 (4.1)	66.24 (3.5)	156.24 (4.1)
White blood cell count, % (SD)						
Eosinophils	3.16 (2.14) [†]	2.47 (1.35)	3.74 (2.50)	3.67 (3.15) [†]	2.81 (2.32)	4.39 (3.56)
Lymphocytes	29.06 (7.07)	31.05 (6.11) [†]	27.41 (7.43)	27.95 (7.49)	28.81 (6.80) [†]	27.24 (7.99)
Monocytes	7.82 (2.18)	7.56 (1.66)	8.04 (2.52)	8.49 (4.53)	8.23 (6.00)	8.71 (2.83)

Neutrophils	59.34 (8.12)	58.29 (6.74)	60.21 (9.08)	59.73 (8.45)	59.88 (6.66)	59.60 (9.74)
Basophils	0.77 (0.58)	0.61 (0.52)	0.91 (0.60) [†]	0.66 (0.48)	0.65 (0.48)	0.67 (0.47) [†]
BMI, (SD)	24.96 (3.71) ^{†††}	25.01 (3.13) ^{††}	24.92 (4.12) ^{†††}	27.06 (5.81) ^{†††}	27.10 (4.72) ^{††}	27.03 (6.57) ^{†††}
Smoking status, n (%)**						
Non-smoker	60 (49)	24 (43)	36 (55)	45 (42)	17 (35)	28 (48)
Ex-smoker	41 (33) ^{††}	20 (36) [†]	21 (31) [†]	58 (54) ^{††}	28 (58) [†]	30 (51) [†]
Smoker	22 (18) ^{††}	12 (21) [†]	10 (15) [†]	4 (4) ^{††}	3 (6) [†]	1 (2) [†]
Atopy, n (%)**	75 (60)	25 (44)	50 (74)	54 (52)	23 (46)	31 (57)
Rhinitis, n (%)**	50 (40) [†]	18 (32)	32 (47) [†]	27 (24) [†]	9 (17)	18 (30) [†]
Atopic dermatitis, n (%)**	58 (46)	28 (49)	30 (44)	51 (44)	21 (40)	30 (48)
COPD, n (%)	0	0	0	5 (4)	0	5 (7)

Data is shown as mean (SD), n (%) or in range. *Same individuals as at recruitment. **Percentage calculated with available data only (does not include missing values). Statistics were performed for each group, i.e., the All participants, the No asthma, and the Asthma groups, between recruitment and follow-up, using T-test or Wilcoxon test for matched data or continuous variables or chi-square or Fisher exact test for categorical variables: †p<0.05, †† p < 0.001 and †††p<0.0001. Definition of abbreviations: BMI = body mass index (kg/m²); BD = bronchodilator response; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity; IgE: immunoglobulin E; NA = not available; PC₂₀ = provocative concentration for a 20% decrease in FEV₁; SD = standard deviation.

Changes of asthma phenotype

As depicted in Table 5, 54% of the individuals, i.e., 30 men and 38 women, had asthma at recruitment. Based on asthma diagnoses validated by a physician, three women and four men developed asthma between recruitment and follow-up, all of them developing adult-onset asthma (>16 years-old). This is a 12% status change among the 57 participants without asthma at recruitment. The mean age of onset was 43 years (see the No asthma group of the follow-up section in Table 5). They included two men and two women with obesity (BMI>30), five smokers or ex-smokers and five participants with atopy (Table 6). In addition, three individuals observed the disappearance of asthma symptoms during the same period; however, they are still considered to have asthma as the individuals who revert to a non-asthmatic phenotype and never experience asthma symptoms again are rare (Table 7) [5].

Table 6. Changes in the respiratory status of seven participants who developed asthma between recruitment and follow-up evaluation

	Sex	Age	BMI	Atopy	Smoker	PC₂₀	BD %	FEV₁, % pred	FEV₁/FVC
Recruitment / Follow-up									
1	F	17 / 27	25.10 / 40.09	Yes / Yes	N-S / N-S	4.09 / 4.67	0 / 3.33	109 / 90	0.83 / 0.85
2	F	40 / 50	33.72 / 35.00	Yes / Yes	E-S / E-S	1.22 / 0.125	5.26 / 10.80	95 / 83	0.85 / 0.82
3	M	52 / 71	25.76 / 25.76	Yes / Yes	E-S / E-S	12.90 / 64.00	NA / 7.30	86 / 96	0.76 / 0.78
4	M	51 / 70	29.33 / 38.89	No / No	S / E-S	65.00 / 30.52	0.89 / 0	112 / 106	0.88 / 0.85
5	M	44 / 64	23.04 / 25.20	No / No	S / E-S	66.00 / NA	5.43 / 9.48	92 / 87	0.78 / 0.75
6	M	29 / 48	26.70 / 30.14	Yes / Yes	N-S / N-S	10.80 / 1.39	8.08 / 18.75	99 / 80	0.83 / 0.75
7	F	18 / 36	25.56 / 26.17	No / Yes	S / S	4.00 / 2.78	9.17 / 15.56	109 / 90	0.89 / 0.80

Definition of abbreviations: BMI = body mass index (kg/m²); BD = bronchodilator response; E-S = ex-smoker; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity; N-S = non-smoker; NA = not available; PC₂₀ = provocative concentration for a 20% decrease in FEV₁; S = smoker.

Table 7. Parameters of the three participants who reported a disappearance of asthma symptoms at follow-up

	Sex	Asthma	Age	BMI	Atopy	Smoker	PC ₂₀	BD %	FEV ₁ ,	FEV ₁ /FVC
									% pred	
			Recruitment	Recruitment / Follow-up						
1	M	Yes	43 / 58	23.67 / 24.88	Yes / Yes	E-S / E-S	8.87 / 1.05	0 / 17.14	107 / 105	0.68 / 0.66
2	F	Yes	46 / 64	24.34 / 23.53	Yes / Yes	N-S / E-S	49.10 / 52.71	0 / 4.29	90 / 70	0.77 / 0.72
3	M	Yes	45 / 65	28.41 / 32.22	No / No	E-S / E-S	11.5 / NA	3.17 / 3.81	98 / 105	0.83 / 0.73

Definition of abbreviations: BMI = body mass index (kg/m²); BD = bronchodilator response; E-S = ex-smoker; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity; N-S = non-smoker; NA = not available; PC₂₀ = provocative concentration for a 20% decrease in FEV₁; S = smoker.

Changes have been observed in different indices of asthma severity. The severity of asthma from very mild to very severe was compared based on data collected using the questionnaire during the follow-up period. Between recruitment and follow-up, there was an increase in the number of participants who characterized their asthma as being very mild, from two to 12 individuals (χ^2 $p < 0.05$, Figure 4A and supplementary Table 9). Amongst the individuals with new very mild asthma status, six categorized their asthma as mild, four as moderate, and the others had missing values at recruitment. In contrast, a decrease in the number of participants in the moderate asthma category was observed, from 16 to 10 individuals (χ^2 not significant, Figure 4A). Besides the four who now characterized their asthma as very mild, another considered its asthma as severe at recruitment. Additionally, 17 individuals perceived no change in their asthma severity. However, 28 individuals at recruitment and 30 individuals at follow-up had missing values for the asthma severity question. About asthma prescription medication, their use has increased in some categories between recruitment and follow-up. There was an increase of 31% in the number of individuals with asthma who take long-acting beta-agonists as their asthma medication combined in one inhaler with inhaled corticosteroids (ICSs) (χ^2 $p < 0.0001$) but no significant changes were observed for those taking ICSs as a monotherapy or with an inhaler with short-acting beta-agonists or long-acting beta-agonists (Figure 4B and supplementary Table 10). New molecules have been developed over the past decades such as long-acting muscarinic antagonists and were added to the medication list of seven participants with asthma at follow-up. No targeted biologics were used by the Asthma group (anti-IgE, anti-interleukin (IL) 4 or anti-IL5).

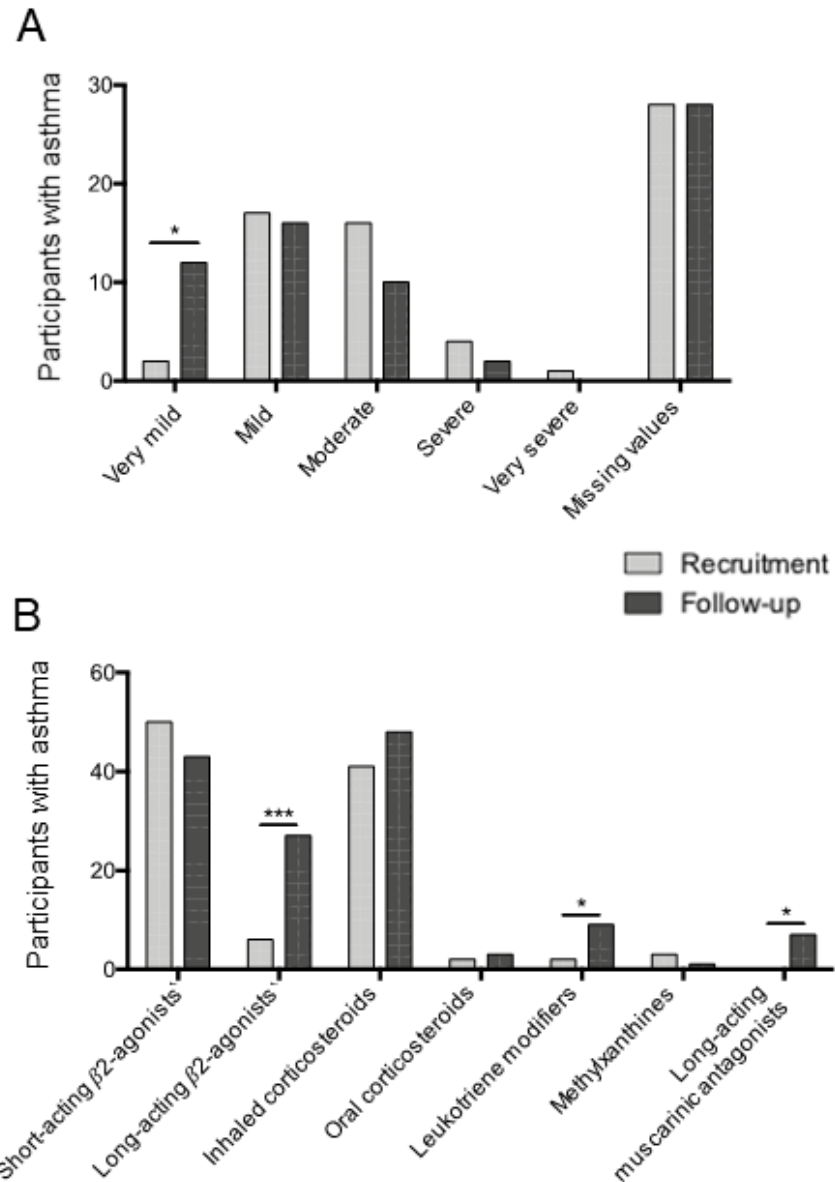


Figure 4. Asthma severity over time

A) Participants classified the severity of their disease using a self-reported questionnaire. B) The use of prescription medication for asthma control evolved between recruitment and follow-up. P values <0.05 are indicated by an asterisk and p values <0.0001 are indicated by three asterisks.

Significant decreases in the All group were observed for FEV₁/FVC pre- and post-BD (3% to 4% of decline, p < 0.0001, Figure 5A-B). Therefore, analyses were done to explain this decrease with other clinical parameters. Correlations between FEV₁/FVC at follow-up

and different lung parameters at recruitment and at follow-up were observed (supplementary Table 11 and supplementary Figures 6 to 8). Positive correlations were found with FEV₁/FVC data at recruitment, FEV₁ (% predicted) values at both recruitment and follow-up as well as log transformed PC₂₀. It was also inversely correlated to BD response (% BD), log transformed IgE, percentage of circulating eosinophils at recruitment and follow-up, and percentage of circulating monocytes. Multiple linear regression models were also tested to explain its decrease with different sets of relevant clinical parameters. Those include baseline, disease diagnosis, respiratory, exposure and asthma treatment parameters for the independent variables at recruitment (see supplementary file in the multiple linear regression section for complete list). The best significant multiple linear regression model was observed between FEV₁/FVC pre-BD at follow-up and the percentage of BD change (% BD), the percentage of predicted value for FEV₁ pre-BD (FEV₁ pre-BD % pred) and the percentage of eosinophil count (% eosino) at recruitment (FEV₁/FVC pre-BD at follow-up = 63.344 - 0.321 [% BD at recruitment] + 0.173 [FEV₁ pre-BD % pred at recruitment] - 1.027 [% eosino at recruitment], R² = 0.539, p = 2.82x10⁻¹⁵).

Results also showed a decrease in PC₂₀ values in the No asthma group between the two visits (p<0.05, Table 5). Furthermore, an increase in PC₂₀ values from <8 mg/ml to >16 mg/ml of methacholine was noted for seven participants with asthma at recruitment and revealed the opposite for one individual (Figure 5C). It was also observed that FEV₁ values increased from < 80% to > 80% of predicted values for five participants with asthma and the opposite for eight others (Figure 5D).

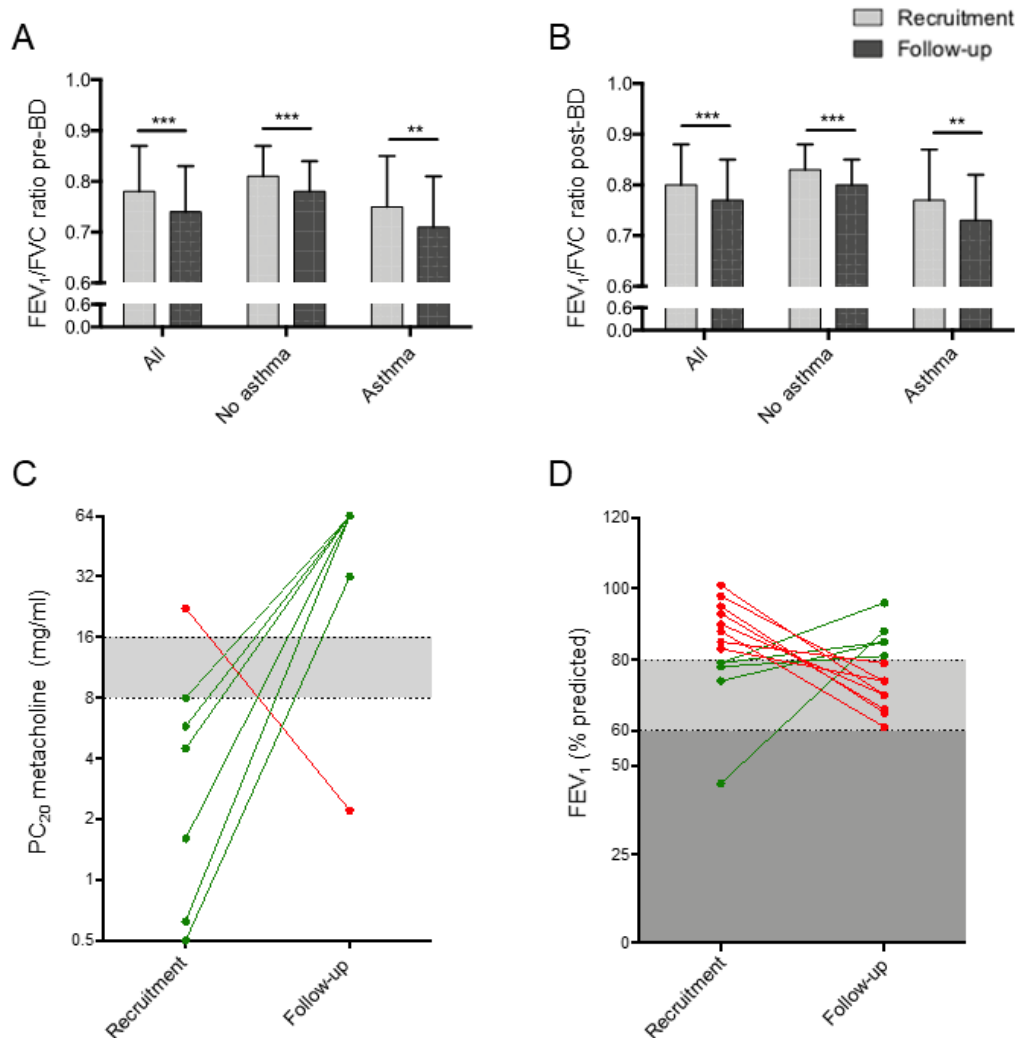


Figure 5. Variations in lung function

Changes in the forced expiratory volume in 1 second on the forced vital capacity (FEV₁/FVC) ratio were observed between recruitment and follow-up considering values A) before or B) after the use of bronchodilators (BDs). The All group includes all participants in the subsample, the No asthma group comprises individuals without asthma at recruitment, and the Asthma group include participants with confirmed asthma diagnosis at recruitment. P values <0.001 are indicated by two asterisks and p values <0.0001 are indicated by three asterisks. C) Representation of participants with asthma at recruitment who exhibited either an increase (from PC₂₀ ≤ 8 mg/ml to ≥ 16 mg/ml; n=7) or a decrease (from PC₂₀ ≥ 16 mg/ml to ≤ 8 mg/ml; n=1) in PC₂₀ measurements. D) Representations of participants with asthma at recruitment who showed an increase (from FEV₁ < 80% to > 80%; n=5) or a decrease (from FEV₁ > 80% to < 80%; n=8) in measurements of FEV₁ of predicted values.

Changes of COPD phenotype and other comorbidities

Based on COPD diagnoses validated by a physician and retrieved from the data collected at the archives of Chicoutimi Hospital, five participants developed COPD between recruitment and follow-up (Table 8). These were all individuals with asthma at recruitment and who were either smokers or ex-smokers and represent 7% of the Asthma group or 4% of all participants. At follow-up, two of these participants were obese, two overweight and one underweight, three had FEV₁ percentage of predicted value < 80% and four had FEV₁/FVC ratio < 0.70. Overall, 23 participants with asthma at follow-up had reduced FEV₁/FVC ratio (< 0.70). In approximately half of these participants (n=12), FEV₁/FVC ratio was already below 0.70 at recruitment.

Table 8. Changes in the respiratory status of the five participants who developed a chronic obstructive pulmonary disease between recruitment and follow-up evaluation

	Sex	Age of onset	Age	BMI	Asthma	Atopy	Smoker	PC ₂₀	BD %	FEV ₁ , % pred	FEV ₁ /FVC
		COPD	Recruitment / Follow-up								
1	M	66	58 / 74	31.96 / 35.99	Yes / Yes	No / No	E-S / E-S	0.17 / NA	0 / 36.36	27 / 33	0.57 / 0.68
2	M	63	54 / 70	25.06 / 29.06	Yes / Yes	Yes / No	S / E-S	0.11 / NA	NA / 0	45 / 88	0.59 / 0.55
3	M	58	44 / 62	23.20 / 25.22	Yes / Yes	Yes / Yes	S / NA	0.06 / 1.90	19.00 / 10.30	70 / 68	NA / 0.67
4	M	54	44 / 63	41.67 / 41.37	Yes / Yes	Yes / Yes	S / E-S	0.05 / >32	3.80 / 5.10	79 / 96	NA / 0.75
5	F	52	51 / 69	17.04 / 15.64	Yes / Yes	No / No	E-S / E-S	0.50 / NA	18.87 / 16.67	53 / 36	0.63 / 0.56

Definition of abbreviations: BMI = body mass index (kg/m²); BD = bronchodilator response; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; E-S = ex-smoker; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity; N-S = non-smoker; NA = not available; PC₂₀ = provocative concentration for a 20% decrease in FEV₁; S = smoker.

BMI was significantly increased in all groups ($p < 0.0001$ in All and Asthma group, $p < 0.001$ in No asthma group) at follow-up. Overall, individuals with asthma at follow-up were more likely to suffer from allergies (46% in the No asthma group compared to 57% in the Asthma group), to develop rhinitis comorbidity (17% compared to 30%) and to develop atopic dermatitis (40% compared to 48%; Table 5). Nevertheless, the incidence of atopy, rhinitis and atopic dermatitis decreased between recruitment and follow-up but was only significant for rhinitis ($p < 0.05$; Table 5).

4.7 Discussion

The objective of this study was to analyze the evolution of asthma and related phenotypes in time by assessing new diagnoses as well as changes in the respiratory condition and comorbidities of a subsample of the SLSJ asthma family cohort. When considering changes in asthma status, seven new cases of asthma in this cohort's subsample were found, representing 12% of individuals without asthma at recruitment. This is in line with the literature. Indeed, adult onset of asthma occurs in approximately 10% of the population [17, 18]. It is interesting to note that only one individual (#6) out of the seven has a profile in agreement with the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines for a non-asthmatic becoming asthmatic (atopy, methacholine $PC_{20} < 8$ mg/ml and $>12\%$ reversibility in airway obstruction following bronchodilators) [4].

Atopy and BMI as risk factors of asthma

A study by Toskala et al. showed that atopy was a risk factor in the development and persistence of asthma [19]. This phenomenon was also observed in this study. Indeed, four of the seven individuals who developed asthma had allergies at recruitment and follow-up, and one developed atopy during this same period, representing 71% of the individuals with a new diagnosis of asthma. However, not all allergic asthma sufferers see their symptoms persist [19]. In fact, three individuals with asthma noticed their symptoms disappear and two of them were atopic at recruitment. The prevalence of allergic asthma phenotype considering all participants was persistent over time. The unchanged proportion of atopy phenotype in individuals with asthma at follow-up could be explained by the relatively stable concentration of IgE levels between the two periods (approximately 2.5 times higher than for individuals without asthma). This is consistent with the literature stating that deregulation of the immune system in allergic asthma results in elevated serum IgE levels [19]. It is remarkable that no significant change was observed for circulating IgE levels, regardless of age, asthma status, and medication, which evolved over the same period.

Another important risk factor is obesity [20]. Obesity is often associated with an increase in the severity of asthma, onset of asthma in adults, and difficult asthma control due to a decreased response to medication [5, 21]. In the present study, an increase in BMI between recruitment and follow-up was observed in all groups. At follow-up, the average BMI was 27.06 kg/m², which is considered overweight. However, the average BMI of individuals with a change in their respiratory status was greater than 30 kg/m², which is considered obese. Four out of the seven individuals with adult-onset asthma had a BMI between 30 and 40 kg/m². Therefore, these individuals presented a significant risk factor linked to their new respiratory status.

Indices of asthma severity

The FEV₁/FVC ratio is a respiratory parameter that determines the degree of airway obstruction [22], with a value usually lower than <0.75-0.80 for asthmatic individuals, and that decreases according to the increase in asthma severity [4]. In this study, the mean FEV₁/FVC ratio decreased in both individuals with and without asthma over the years. Therefore, 54% of the decrease in FEV₁/FVC pre-BD ratio at follow-up can be explained by a regression model in the SLSJ subsample that includes values at recruitment for the percentage of BD reversibility, the percentage of predicted value of FEV₁ and the percentage of eosinophils. A comparable effect of blood eosinophil on the decline of lung function was found in a population-based cohort of young adults in New Zealand among participants aged from 21 to 38 years old [23]. The study determined that blood eosinophil counts were associated with a decrease of FEV₁/FVC ratio including participants with and without asthma [23]. Additionally, in a population-based birth cohort that was followed into adulthood (until 26 years of age), a similar decrease in lung function in all groups, regardless of wheezing, sex, or other parameters were reported [24]. It would therefore be normal to observe a decrease in lung capacity given the two decades between the two measurements.

The FEV₁/FVC values reflected the results of self-reported asthma severity in the questionnaire at follow-up. Individuals with asthma had an average FEV₁/FVC which corresponds to mild asthma according to the literature [4], and the majority classified their asthma as very mild or mild. The severity of asthma can also be determined by the class of medication taken to relieve symptoms and exacerbations [4]. The medication prescribed in the subsample is primarily short-acting beta-agonists and ICSs, which also correspond to mild asthma [4]. However, there has been a marked increase (31%) in the prescription of long-acting beta-agonists, usually prescribed to people with moderate asthma [4], and the prescription of ICSs (11%) at follow-up. The changes in respiratory medication use could be

due to the modifications in the GINA guidelines since recruitment; in 2019 ICS-formoterol was recommended in intermittent asthma and mild persistent asthma [4]. Whereas in the 2002 GINA report ICSs were recommended to be introduced in mild persistent asthma only [4]. This could indicate that the symptoms are well controlled by the medication, leading to a self-reported asthma severity by the participants as very mild and mild.

Smoking has a significant impact on asthma, for example through epigenetic changes [3]. The number of smokers significantly decreased (from 22 to 4) between recruitment and follow-up. However, the risk of developing asthma in adulthood due to this exposure remains [3]. For individuals who had a new status of asthma at follow-up, five out of seven participants were either ex-smokers or smokers. Moreover, 58% of the 24 individuals with adult-onset asthma at recruitment were either ex-smokers or smokers. Among the 24 individuals at recruitment and the 7 individuals at follow-up with adult-onset asthma, 4 have developed obstructive sleep apnea and 3 have or had psychological disturbances (depression and anxiety disorder). These comorbidities can be found in people with severe asthma as can gastro-esophageal reflux disease and chronic infections and may be associated with difficult asthma outcomes [25,26]. Respiratory infections noted for these participants were not recurrent or chronic. Since the SLSJ asthma family cohort is mainly comprised of participants with mild-to-moderate asthma it is expected to have little comorbidities in the subsample.

Development of COPD among asthmatic participants

A study by Mirabelli and colleagues demonstrated the presence of COPD in 29% of a population with a history of asthma [27]. Individuals with asthma who smoked are more likely to develop COPD as they age and thus may develop asthma-COPD overlap (ACO) phenotypes [3, 28]. In this study, five participants who were asthmatic at recruitment (7%)

developed COPD and all of them were ex-smokers or smokers. For all of them, PC₂₀ was also very low at recruitment, four of the five individuals who developed COPD had values less than 0.25 mg/ml which corresponds to severe AHR, and one had a value of 0.5 mg/ml, which is considered moderate AHR [29]. This suggests that this risk factor may have contributed to the development of COPD [30, 31]. These results contribute to a better understanding of ACO which is critical since patients affected by both diseases have more exacerbations, poorer quality of life, and faster decline in lung function, as well as a higher death rate than patients with only asthma or COPD [22, 32-35].

Strength and limitations

The major strength of this study is the fine phenotyping performed both at recruitment and follow-up for respiratory diseases' diagnoses as well as respiratory measures, comorbidities, and risk factors. A possible limitation of this study is its complexity. There are a large number of symptoms, environmental exposures, lifestyle habits, and comorbidities related to the heterogeneity of this disease [36]. In addition, the conception of a longitudinal study lasting 20 years after the first recruitment bears some difficulties. Thus, another limitation is due to change over time of knowledge about causes and treatments of diseases, leading to new parameters that are not comparable between the two-time points. For instance, in 1997 the standardized questionnaire used in this study at recruitment did not include questions assessing the non-pharmacological interventions to control asthma symptoms. Nor did it have questions helping determine the participants medical care satisfaction or adherence to their asthma treatments, making it impossible to incorporate those parameters in the longitudinal study. Furthermore, a memory bias from the participants may be introduced in some data from the questionnaire, as to assess when the changes in the asthma status occurred, since there is a long period between recruitment and follow-up. In order to prevent from this same kind of memory bias on other phenotypic

parameters, clinical parameters that can be measured or diagnosed were prioritized in analyses. No bias about asthma sub-phenotypes was introduced in this study. In fact, a total of 215 participants were selected in the context of another project and the follow-ups were done at the same time. The only criteria for the selection of participants in the other project was to have one asthmatic and one non-asthmatic individual per family. The selection of the participants did not take into account the severity nor the type of asthma. A larger subsample of the cohort may provide a better representation of asthma over time. Moreover, difficulties linked to the recontact of participants make longitudinal studies more difficult to design as also found in other longitudinal studies [11, 36].

4.8 Conclusion

The 20-year follow-up of a subsample from the SLSJ asthma family cohort presented new asthma status for 12% of the participants without asthma at recruitment as well as COPD development for five individuals, with a description of risk factors for these individuals. Longitudinal studies like this one will allow a better characterization of asthma and comorbidities over time. One perspective of this type of study is to assess phenotypic changes and link them to the genetic and epigenetic signatures in order to understand the genetic mechanisms involved.

4.9 References

1. Vos, T., *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* **390**, 1211-1259 (2017).
2. Public Health Agency of Canada. Report from the Canadian chronic disease surveillance system: asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada. *Government of Canada, Ottawa*, 64 (2018).
3. Dharmage, S.C., Perret, J.L. & Custovic, A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Frontiers in pediatrics* **7**, 246 (2019).
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2002 and 2019. Available from: <https://ginasthma.org/> (2019).
5. Fuchs, O., Bahmer, T., Rabe, K.F. & von Mutius, E. Asthma transition from childhood into adulthood. *The Lancet Respiratory Medicine* **5**, 224-234 (2017).
6. Barnes, P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* **118**, 3546-3556 (2008).
7. Ishmael, F.T. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J Am Osteopath Assoc* **111**, S11-17 (2011).
8. Brinke, A.T., Zwinderman, A.H., Sterk, P.J., Rabe, K.F. & Bel, E.H. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* **164**, 744-748 (2001).
9. Culver, B. Defining airflow limitation and chronic obstructive pulmonary disease: the role of outcome studies. *The European respiratory journal* **46**, 8-10 (2015).
10. Russell, R.J. & Brightling, C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)* **131**, 1723-1735 (2017).

11. Nwaru, B.I., *et al.* Cohort profile: the West Sweden Asthma Study (WSAS): a multidisciplinary population-based longitudinal study of asthma, allergy and respiratory conditions in adults. *BMJ open* **9**, e027808 (2019).
12. Pretolani, M., Soussan, D., Poirier, I., Thabut, G. & Aubier, M. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *The European respiratory journal* **50** (2017).
13. Bloom, C.I., *et al.* Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* **73**, 313-320 (2018).
14. Laprise, C. The Saguenay-Lac-Saint-Jean asthma familial collection: the genetics of asthma in a young founder population. *Genes and immunity* **15**, 247-255 (2014).
15. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* **136**, 225-44 (1987).
16. American Thoracic Society. Pulmonary function testing. Available from: <https://www.thoracic.org/statements/pulmonary-function.php>. (2005).
17. Australian institute of health and welfare, Asthma. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/chronic-respiratory-conditions/asthma/contents/asthma>. (2019).
18. European Respiratory Society. European lung white book, Adult asthma. Available from: <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>. (2020).
19. Toskala, E. & Kennedy, D.W. Asthma risk factors. *International forum of allergy & rhinology* **5 Suppl 1**, S11-16 (2015).
20. Violante, R., *et al.* Obesity risk factors in the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in Mexico City. *Rev Alerg Mex* **52**, 141-145 (2005).

21. Li, Z., *et al.* Role of leptin in the association between body adiposity and persistent asthma: A longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)* **27**, 894-898 (2019).
22. Boulet, L.P., *et al.* Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking :Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *Copd* **15**, 130-138 (2018).
23. Hancox, R.J., Pavord, I.D. & Sears, M.R. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *The European respiratory journal* **51** (2018).
24. Sears, M.R., *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *The New England journal of medicine* **349**, 1414-1422 (2003).
25. Matsumoto-Sasaki, M., *et al.* Association of longitudinal changes in quality of life with comorbidities and exacerbations in patients with severe asthma. *Allergol Int* (2022).
26. Fong, W.C.G., *et al.* The Detrimental Clinical Associations of Anxiety and Depression with Difficult Asthma Outcomes. *J Pers Med* **12**(2022).
27. Mirabelli, M.C., Beavers, S.F. & Chatterjee, A.B. Active asthma and the prevalence of physician-diagnosed COPD. *Lung* **192**, 693-700 (2014).
28. Gibson, P.G. & Simpson, J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* **64**, 728-735 (2009).
29. Coates, A.L., *et al.* ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *The European respiratory journal* **49** (2017).
30. Soriano, J.B., *et al.* The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* **124**, 474-481 (2003).
31. Silva, G.E., Sherrill, D.L., Guerra, S. & Barbee, R.A. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* **126**, 59-65 (2004).

32. de Marco, R., *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* **8**, e62985 (2013).
33. Hardin, M., *et al.* The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respiratory research* **12**, 127 (2011).
34. Blanchette, C.M., Gutierrez, B., Ory, C., Chang, E. & Akazawa, M. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* **14**, 176-185 (2008).
35. Tho, N.V., Park, H.Y. & Nakano, Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology* **21**, 410-418 (2016).
36. Boudier, A., *et al.* Data-driven adult asthma phenotypes based on clinical characteristics are associated with asthma outcomes twenty years later. *Allergy* **74**, 953-963 (2019).

DISCUSSION

Ce projet de maîtrise avait pour but de déterminer et documenter s'il y a eu des changements de la condition respiratoire des individus dans la cohorte familiale d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) au fil des années. Par ailleurs, bien caractériser les phénotypes respiratoires et les facteurs de risque associés à l'asthme ou à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une étape importante pour la suite des études d'épidémiologie génétique, de génétique et d'épigénétique qui suivront avec les données recueillies.

Dans un premier temps, les analyses effectuées dans un échantillon de la cohorte à la suite du suivi ont permis d'observer que 12 % du groupe sans asthme a développé de l'asthme. La moyenne d'âge d'apparition des symptômes est de 43 ans et concorde avec un phénotype d'asthme adulte (de Nijs, Venekamp, & Bel, 2013). Le changement observé correspond au pourcentage retrouvé dans la littérature qui est près de 10 % dans la population pour la prévalence de l'apparition de l'asthme à l'âge adulte (Australian Institute of Health and Welfare, 2019; European respiratory society, 2013). Plusieurs facteurs de risque comme des expositions environnementales, des habitudes de vie et certaines comorbidités viennent augmenter l'incidence et la persistance de l'asthme tout en ayant des effets sur les symptômes et les déclencheurs de la maladie (Dharmage et al., 2019; Toskala & Kennedy, 2015). Un facteur important de l'exposition environnementale et qui a un impact important sur l'asthme est le tabagisme (Stapleton, Howard-Thompson, George, Hoover, & Self, 2011). Le tabagisme peut causer des modifications épigénétiques transmissibles qui vont augmenter le risque de faire de l'asthme (Dharmage et al., 2019; Xie, Rahman, Goniewicz, & Li, 2021). Le nombre de fumeurs a significativement diminué entre le

recrutement et le suivi. Les fumeurs représentaient 18 % de tous les participants au recrutement, alors qu'au suivi, les fumeurs ne représentaient que 3 % de tous les participants, mais le nombre était toujours plus élevé dans le groupe sans asthme. Cela suit la tendance actuelle où le tabagisme a été réduit significativement depuis le début des années 2000 et est passé de 22 % à 15 % en 2013 selon l'enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada (Public Health Agency of Canada, 2018). Cependant, malgré cette grande réduction du tabagisme le risque de développer de l'asthme à l'âge adulte dû à cette exposition demeure (Boulet & Hanania, 2022; Stapleton et al., 2011). De plus, les individus asthmatiques qui fument sont plus susceptibles de développer une MPOC en vieillissant et ainsi avoir un chevauchement asthme-MPOC (Boulet et al., 2018; Boulet & Hanania, 2022; Thomson, 2022). Il y a 7 % des personnes asthmatiques qui ont développé une MPOC et tous étaient ex-fumeurs ou fumeurs. Par ailleurs, les individus asthmatiques ayant développé une MPOC ont été exposés au tabagisme et présentaient une HRB importante au recrutement, ce qui suggère que ces facteurs de risque pourraient avoir contribué au développement de la MPOC (Fuhlbrigge, 2017; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023).

Dans un second temps, les études longitudinales ont certaines forces et certaines limites. Une force des études longitudinales est le détail des données des participants accumulées au cours de leur vie. Les données cumulées au fil des années sont beaucoup plus complètes et peuvent permettre de voir des liens possibles entre les circonstances antérieures et les résultats ultérieurs (Caruana, Roman, Hernández-Sánchez, & Solli, 2015). Dans cette étude, beaucoup de données ont été prises : des paramètres respiratoires, sanguins, d'expositions environnementales, des facteurs de risque, des comorbidités et des traitements de l'asthme. Les données recueillies sur une longue période permettent également de voir la fréquence, la durée ou le moment d'apparition de certaines conditions

de santé comme l'apparition de l'asthme et de la MPOC telle qu'observée dans cette étude ou même leur persistance (Caruana et al., 2015). De plus, ces types d'études permettent également d'apercevoir des changements dus au vieillissement (Newman, 2010). Dans ce projet, une certaine proportion de l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la diminution des capacités respiratoires mesurées sont vraisemblablement apportées par le vieillissement des participants. Ces facteurs de vieillissement sont importants et il est nécessaire de les prendre en considération lors des analyses afin de bien déterminer les facteurs pouvant influencer les résultats (Newman, 2010).

Les études longitudinales ont certaines limites. L'une des limites rencontrées dans ce projet est la complexité due à l'abondance de données recueillies d'autant plus que les maladies étudiées comme l'asthme et la MPOC sont des maladies à traits complexes (Caruana et al., 2015). Il est alors d'une importance capitale d'avoir une méthode rigoureuse de saisie de données et d'analyses (L. J. Edwards, 2000). Une autre limite rencontrée avec ce type d'étude est l'évolution dans le temps des connaissances sur les causes et les traitements des maladies. Il est attendu que les traitements changent sur une longue période. Lors du suivi effectué 10 à 20 ans après le recrutement, de nouvelles molécules ont fait leur apparition dans le traitement de l'asthme et les recommandations pour l'utilisation de certains médicaments ont également changé (Global Initiative for Asthma, 1995, 2022). Aussi, il faut être conscient qu'un biais de mémoire des participants peut être introduit dans certaines données du questionnaire dû au laps de temps écoulé entre le recrutement et le suivi (Vetter & Mascha, 2017). Finalement, les difficultés liées au recontact des participants rendent les études longitudinales plus difficiles à concevoir (Wang & Kattan, 2020). Ceci a également été constaté dans d'autres études longitudinales (Boudier et al., 2019; Nwaru et al., 2019). De plus, avec la situation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) depuis les trois dernières années, il n'a pas été facile de réaliser les rendez-

vous de suivi comme pour plusieurs études à travers le monde (Bratan et al., 2021; Harper et al., 2020).

CONCLUSION

La présente étude a permis d'atteindre l'objectif qui était d'évaluer la condition respiratoire dans un échantillon de la cohorte familiale d'asthme du SLSJ et de comparer les résultats du recrutement avec ceux du suivi. Cet échantillon suit la tendance retrouvée dans la littérature scientifique qui correspond à une proportion de 10 % des individus qui développeront de l'asthme à l'âge adulte. Dans la présente étude, ces individus présentaient des facteurs de risque liés au développement de l'asthme à l'âge adulte incluant l'atopie, un indice de masse corporelle élevé et une exposition à la fumée de tabac. De plus, le phénotype d'asthme allergique demeure le phénotype principal de la cohorte selon les résultats. Le vieillissement de la cohorte peut en partie expliquer la légère baisse des paramètres respiratoires, mais également l'apparition de la MPOC chez les personnes asthmatiques avec des facteurs de risque associés tel qu'une hyperréactivité bronchique modérée à sévère, une exposition à la fumée de tabac et de l'asthme. Malgré qu'il n'y ait pas de consensus sur les approches pour déterminer le diagnostic de l'ACO, il est important de bien documenter la séquence d'apparition des symptômes et des effets de l'asthme et de la MPOC chez les participants. Car un meilleur pronostic et de meilleures avenues thérapeutiques sont nécessaires pour l'état futur de ces patients.

L'étude longitudinale devra être poursuivie pour évaluer la condition respiratoire des autres participants de la cohorte familiale d'asthme du SLSJ afin d'obtenir un meilleur portrait de la situation. La caractérisation de l'asthme est une étape importante pour la suite des études génétiques et épigénétiques. De plus, il sera intéressant d'étudier la signature omique (génétique et épigénétique) au recrutement et au suivi afin de voir s'il y a une différence de méthylation de certains gènes impliqués dans l'asthme, et ainsi déterminer les

facteurs environnementaux qui pourraient moduler ces changements. Les différences épigénétiques observées pourraient permettre d'expliquer en partie les changements observés au niveau de la santé respiratoire pendant cette période. Dans une perspective plus large, ces études combinées pourraient éventuellement apporter de nouvelles stratégies thérapeutiques pour une médecine personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2013). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* (4e éd.). Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson.
- Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., & Phipatanakul, W. (2020). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(2), 429-440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008
- Akinbami, L. J., Moorman, J. E., Simon, A. E., & Schoendorf, K. C. (2014). Trends in racial disparities for asthma outcomes among children 0 to 17 years, 2001-2010. *J Allergy Clin Immunol*, 134(3), 547-553 e545. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.037
- Al-Muhsen, S., Johnson, J. R., & Hamid, Q. (2011). Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 128(3), 451-462. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.047
- Anderson, G. P. (2008). Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*, 372(9643), 1107-1119. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61452-x
- Association des pharmaciens du Canada. (2015). RxTx. Repéré à <https://uqac.on.worldcat.org/search/detail/1078958547?queryString=RxTx&clusterResults=true&groupVariantRecords=false&stickyFacetsChecked=true>
- Augustine, T., Al-Aghbar, M. A., Al-Kowari, M., Espino-Guarch, M., & van Panhuys, N. (2022). Asthma and the Missing Heritability Problem: Necessity for Multiomics Approaches in Determining Accurate Risk Profiles. *Front Immunol*, 13, 822324. doi: 10.3389/fimmu.2022.822324
- Australian Institute of Health and Welfare. (2019). Asthma. Repéré le 30 avril 2021, à <https://www.aihw.gov.au/reports/chronic-respiratory-conditions/asthma/contents/asthma>
- Barnes, P. J. (2016). Asthma-COPD Overlap. *Chest*, 149(1), 7-8. doi: 10.1016/j.chest.2015.08.017
- Barrecheguren, M., Esquinas, C., & Miravittles, M. (2015). The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*, 21(1), 74-79. doi: 10.1097/mcp.0000000000000118
- Bernstein, J. A., Boulet, L. P., & Wechsler, M. E. (2017). *Asthma, COPD, and Overlap: A Case-Based Overview of Similarities and Differences*. doi: /10.4324/9781315153018
- Berthet, J. (2006). *Dictionnaire de Biologie*. Bruxelles: De Boeck & Larcier s.a.
- BioRender. (2023). Outil d'illustrations scientifiques. Repéré à <https://www.biorender.com/>

- Bønnelykke, K., & Ober, C. (2016). Leveraging gene-environment interactions and endotypes for asthma gene discovery. *J Allergy Clin Immunol*, *137*(3), 667-679. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.006
- Bouchard, G. (2004). Information génétique et risqué de stigmatization collective, l'exemple du Saguenay Lac-Saint-Jean. *Med Sci (Paris)*, *20*(10), 933-934. doi: 10.1051/medsci/20042010933
- Boudier, A., Chanoine, S., Accordini, S., Anto, J. M., Basagana, X., Bousquet, J., ... Siroux, V. (2019). Data-driven adult asthma phenotypes based on clinical characteristics are associated with asthma outcomes twenty years later. *Allergy*, *74*(5), 953-963. doi: 10.1111/all.13697
- Boulet, L. P. (2013). Pathophysiologie de l'asthme. Dans L.P. Boulet (Éd.), *Physiopathologie respiratoire appliquée*, (pp. 83-110). Québec: Presses de l'Université Laval.
- Boulet, L. P. (2018). Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med*, *24*(1), 56-62. doi: 10.1097/mcp.0000000000000441
- Boulet, L. P., Boulay, M. E., Derival, J. L., Milot, J., Lepage, J., Bilodeau, L., & Maltais, F. (2018). Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking :Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD*, *15*(2), 130-138. doi: 10.1080/15412555.2017.1395834
- Boulet, L. P., & Hanania, N. A. (2022). When Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap; Current Knowledge and Unmet Needs. *Immunol Allergy Clin North Am*, *42*(3), 499-505. doi: 10.1016/j.iac.2022.05.001
- Bratan, T., Aichinger, H., Brkic, N., Rueter, J., Apfelbacher, C., Boyer, L., & Loss, J. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on ongoing health research: an ad hoc survey among investigators in Germany. *BMJ Open*, *11*(12), e049086. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049086
- Caruana, E. J., Roman, M., Hernández-Sánchez, J., & Solli, P. (2015). Longitudinal studies. *J Thorac Dis*, *7*(11), E537-540. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.63
- Chowdhury, N. U., Guntur, V. P., Newcomb, D. C., & Wechsler, M. E. (2021). Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*, *30*(162), 210067. doi: 10.1183/16000617.0067-2021
- Choy, D. F., Hart, K. M., Borthwick, L. A., Shikotra, A., Nagarkar, D. R., Siddiqui, S., ... Bradding, P. (2015). TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med*, *7*(301), 301ra129. doi: 10.1126/scitranslmed.aab3142
- Christenson, S. A., Steiling, K., van den Berge, M., Hijazi, K., Hiemstra, P. S., Postma, D. S., ... Woodruff, P. G. (2015). Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *191*(7), 758-766. doi: 10.1164/rccm.201408-1458OC

- Coates, A. L., Wanger, J., Cockcroft, D. W., Culver, B. H., Diamant, Z., Gauvreau, G., ... Sterk, P. J. (2017). ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*, 49(5), 1601526. doi: 10.1183/13993003.01526-2016
- Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires. (2023). L'effet fondateur. Repéré à <https://coramh.org/leffet-fondateur/>
- Cosío, B. G., Dacal, D., & Pérez de Llano, L. (2018). Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther Adv Respir Dis*, 12, 1753466618805662. doi: 10.1177/1753466618805662
- D'Amato, G., Chong-Neto, H. J., Monge Ortega, O. P., Vitale, C., Ansotegui, I., Rosario, N., ... Annesi-Maesano, I. (2020). The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*, 75(9), 2219-2228. doi: 10.1111/all.14476
- Das, S., Miller, M., & Broide, D. H. (2017). Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases. *Adv Immunol*, 135, 1-52. doi: 10.1016/bs.ai.2017.06.001
- de Nijs, S. B., Venekamp, L. N., & Bel, E. H. (2013). Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*, 22(127), 44-52. doi: 10.1183/09059180.00007112
- Dharmage, S. C., Perret, J. L., & Custovic, A. (2019). Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*, 7, 246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
- Doe, C., Bafadhel, M., Siddiqui, S., Desai, D., Mistry, V., Rugman, P., ... Brightling, C. E. (2010). Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*, 138(5), 1140-1147. doi: 10.1378/chest.09-3058
- Edris, A., den Dekker, H. T., Melen, E., & Lahousse, L. (2019). Epigenome-wide association studies in asthma: A systematic review. *Clin Exp Allergy*, 49(7), 953-968. doi: 10.1111/cea.13403
- Edwards, L. J. (2000). Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatr Pulmonol*, 30(4), 330-344. doi: 10.1002/1099-0496(200010)30:4<330::aid-ppul10>3.0.co;2-d
- Edwards, M. R., Bartlett, N. W., Hussell, T., Openshaw, P., & Johnston, S. L. (2012). The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol*, 10(7), 459-471. doi: 10.1038/nrmicro2801
- Ehteshami-Afshar, S., FitzGerald, J. M., Doyle-Waters, M. M., & Sadatsafavi, M. (2016). The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 20(1), 11-23. doi: 10.5588/ijtld.15.0472
- European respiratory society. (2013). European lung white book, Major respiratory diseases. Repéré le 30 avril 2020, à https://www.ersnet.org/wp-content/uploads/2023/01/Major_respiratory_diseases.pdf

- Fahy, J. V. (2015). Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*, 15(1), 57-65. doi: 10.1038/nri3786
- Fang, L., Sun, Q., & Roth, M. (2020). Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. *Int J Mol Sci*, 21(3). doi: 10.3390/ijms21030757
- Fehrenbach, H., Wagner, C., & Wegmann, M. (2017). Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*, 367(3), 551-569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8
- Firnhaber, J. (2021). Performance and Interpretation of Office Spirometry. *Prim Care*, 48(4), 645-654. doi: 10.1016/j.pop.2021.07.004
- Fuchs, O., Bahmer, T., Rabe, K. F., & von Mutius, E. (2017). Asthma transition from childhood into adulthood. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(3), 224-234. doi: 10.1016/s2213-2600(16)30187-4
- Fuhlbrigge, A. L. (2017). Epidemiology of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap. Dans J. A. Bernstein, L. P. Boulet, & M. E. Wechsler (Éds.), *Asthma, COPD, and Overlap: A Case-Based Overview of Similarities and Differences* (pp. 13-20). Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group.
- Gagnon, A., & Heyer, E. (2001). Fragmentation of the Québec population genetic pool (Canada): evidence from the genetic contribution of founders per region in the 17th and 18th centuries. *Am J Phys Anthropol*, 114(1), 30-41. doi: 10.1002/1096-8644(200101)114:1<30::Aid-ajpa1003>3.0.Co;2-I
- Gans, M. D., & Gavrilova, T. (2020). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*, 36, 118-127. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002
- Gauthier, J.-J., Bolduc, P., Cormier, Y., & Nadeau, P. (2002). *Pneumologie Clinique* (2e éd.). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Global Burden of Disease Study 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*, 5(9), 691-706. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30293-x
- Global Initiative for Asthma. (1995). Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. Repéré à <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Original-Report-1995-WMSA.pdf>
- Global Initiative for Asthma. (2022). Global strategy for asthma management and prevention (2022 update). Repéré à <https://ginasthma.org/reports/>
- Global Initiative for Asthma, & Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2015). Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Repéré à https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_ACOS_2015.pdf

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2023). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. Repéré à <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- Goldklang, M., & Stockley, R. (2016). Pathophysiology of Emphysema and Implications. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 3(1), 454-458. doi: 10.15326/jcopdf.3.1.2015.0175
- Graham, B. L., Steenbruggen, I., Miller, M. R., Barjaktarevic, I. Z., Cooper, B. G., Hall, G. L., ... Thompson, B. R. (2019). Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 200(8), e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
- Gruffydd-Jones, K., Thomas, M., Roman-Rodríguez, M., Infantino, A., FitzGerald, J. M., Pavord, I., ... Vogelberg, C. (2019). Asthma impacts on workplace productivity in employed patients who are symptomatic despite background therapy: a multinational survey. *J Asthma Allergy*, 12, 183-194. doi: 10.2147/jaa.S204278
- Guarnieri, M., & Balmes, J. R. (2014). Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*, 383(9928), 1581-1592. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60617-6
- Harju, M., Keski-Nisula, L., Georgiadis, L., & Heinonen, S. (2016). Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health*, 16, 428. doi: 10.1186/s12889-016-3029-6
- Harper, L., Kalfa, N., Beckers, G. M. A., Kaefer, M., Nieuwhof-Leppink, A. J., Fossum, M., ... Bagli, D. (2020). The impact of COVID-19 on research. *J Pediatr Urol*, 16(5), 715-716. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.07.002
- Hikichi, M., Hashimoto, S., & Gon, Y. (2018). Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. *Allergol Int*, 67(2), 179-186. doi: 10.1016/j.alit.2018.01.001
- Hirose, M., & Horiguchi, T. (2017). Asthma phenotypes. *J Gen Fam Med*, 18(5), 189-194. doi: 10.1002/jgf2.7
- Ho, H. E., & Bunyavanich, S. (2018). Role of the Microbiome in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 18(4), 27. doi: 10.1007/s11882-018-0780-z
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2014). Outil d'aide à la décision dans le traitement de l'asthme. Repéré à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Asthme_2011/outil_asthme_20111031.pdf
- James, B., Milstien, S., & Spiegel, S. (2019). ORMDL3 and allergic asthma: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol*, 144(3), 634-640. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.023
- Kaufman, G. (2011). Asthma: pathophysiology, diagnosis and management. *Nurs Stand*, 26(5), 48-56; quiz 58. doi: 10.7748/ns2011.10.26.5.48.c8744

- Kaur, R., & Chupp, G. (2019). Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*, *144*(1), 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031
- Kim, V., & Criner, G. J. (2013). Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *187*(3), 228-237. doi: 10.1164/rccm.201210-1843CI
- Kuruvilla, M. E., Lee, F. E., & Lee, G. B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, *56*(2), 219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
- Kuruvilla, M. E., Vanijcharoenkarn, K., Shih, J. A., & Lee, F. E. (2019). Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med*, *149*, 16-22. doi: 10.1016/j.rmed.2019.01.014
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nat Immunol*, *16*(1), 45-56. doi: 10.1038/ni.3049
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2017). The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*, *18*(10), 1076-1083. doi: 10.1038/ni.3829
- Laprise, C. (2014). The Saguenay-Lac-Saint-Jean asthma familial collection: the genetics of asthma in a young founder population. *Genes Immun*, *15*(4), 247-255. doi: 10.1038/gene.2014.12
- Lavoie, E. M., Tremblay, M., Houde, L., & Vézina, H. (2005). Demogenetic study of three populations within a region with strong founder effects. *Community Genet*, *8*(3), 152-160. doi: 10.1159/000086758
- Lim, R. H., Kobzik, L., & Dahl, M. (2010). Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One*, *5*(4), e10134. doi: 10.1371/journal.pone.0010134
- Luschkova, D., Traidl-Hoffmann, C., & Ludwig, A. (2022). Climate change and allergies. *Allergo J Int*, *31*(4), 114-120. doi: 10.1007/s40629-022-00212-x
- McEvoy, C. T., & Spindel, E. R. (2017). Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*, *21*, 27-33. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.005
- Mekov, E., Nuñez, A., Sin, D. D., Ichinose, M., Rhee, C. K., Maselli, D. J., ... Miravittles, M. (2021). Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *16*, 1783-1799. doi: 10.2147/copd.S312560
- Miller, R. L., Grayson, M. H., & Strothman, K. (2021). Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*, *148*(6), 1430-1441. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.001
- Milot, J., & Morissette, M. (2013). Maladie pulmonaire obstructive chronique / Bronchopneumopathie chronique obstructive. Dans L. P. Boulet (Éd.),

Physiopathologie respiratoire appliquée (pp. 111-140). Québec : Presses de l'Université Laval.

- Mims, J. W. (2015). Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*, 5 Suppl 1, S2-6. doi: 10.1002/alr.21609
- Moreau, C., Vezina, H., & Labuda, D. (2007). Effets fondateurs et variabilité génétique au Québec. *Med Sci (Paris)*, 23(11), 1008-1013. doi: 10.1051/medsci/20072311008
- Newman, A. B. (2010). An overview of the design, implementation, and analyses of longitudinal studies on aging. *J Am Geriatr Soc*, 58 Suppl 2(Suppl 2), S287-291. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02916.x
- Nwaru, B. I., Ekerljung, L., Radinger, M., Bjerg, A., Mincheva, R., Malmhall, C., ... Lundback, B. (2019). Cohort profile: the West Sweden Asthma Study (WSAS): a multidisciplinary population-based longitudinal study of asthma, allergy and respiratory conditions in adults. *BMJ Open*, 9(6), e027808. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027808
- O'Donnell, D. E., Aaron, S., Bourbeau, J., Hernandez, P., Marciniuk, D. D., Balter, M., ... Voduc, N. (2007). Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J*, 14 Suppl B(Suppl B), 5B-32B. doi: 10.1155/2007/830570
- Pacheco, S. E., Guidos-Fogelbach, G., Annesi-Maesano, I., Pawankar, R., G, D. A., Latour-Staffeld, P., ... Hernandez, M. L. (2021). Climate change and global issues in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 148(6), 1366-1377. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.011
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *Lancet*, 391(10122), 783-800. doi: 10.1016/s0140-6736(17)33311-1
- Postma, D. S., Weiss, S. T., van den Berge, M., Kerstjens, H. A., & Koppelman, G. H. (2015). Revisiting the Dutch hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 136(3), 521-529. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.018
- Pretolani, M., Soussan, D., Poirier, I., Thabut, G., & Aubier, M. (2017). Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *Eur Respir J*, 50(2). doi: 10.1183/13993003.00019-2017
- Public Health Agency of Canada. (2018). *Report from the Canadian chronic disease surveillance system: asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada*. Ottawa: Government of Canada. Repéré à <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/asthma-chronic-obstructive-pulmonary-disease-canada-2018/pub-eng.pdf>
- Ramakrishnan R. K., Mahboub B., & Hamid Q. (2017). Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap: A distinct pathophysiological and clinical entity. Dans J.A. Bernstein, L.P. Boulet, & M. E. Wechsler (Éds.), *Asthma, COPD, and Overlap*:

A Case-Based Overview of Similarities and Differences (pp. 41-52). Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group.

- Rauer, D., Gilles, S., Wimmer, M., Frank, U., Mueller, C., Musiol, S., ... Alessandrini, F. (2021). Ragweed plants grown under elevated CO₂ levels produce pollen which elicit stronger allergic lung inflammation. *Allergy*, 76(6), 1718-1730. doi: 10.1111/all.14618
- Ricciardolo, F. L., Bertolini, F., Carriero, V., & Sprio, A. E. (2021). Asthma phenotypes and endotypes. *Minerva Med*, 112(5), 547-563. doi: 10.23736/s0026-4806.21.07498-x
- Rogliani, P., Ora, J., Puxeddu, E., & Cazzola, M. (2016). Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11, 3007-3013. doi: 10.2147/copd.S54927
- Roman-Rodriguez, M., & Kaplan, A. (2021). GOLD 2021 Strategy Report: Implications for Asthma-COPD Overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 16, 1709-1715. doi: 10.2147/copd.S300902
- Russell, R. J., & Brightling, C. (2017). Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)*, 131(14), 1723-1735. doi: 10.1042/CS20160253
- Sharafkhaneh, A., Hanania, N. A., & Kim, V. (2008). Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc*, 5(4), 475-477. doi: 10.1513/pats.200708-126ET
- Shaw, D. E., Berry, M. A., Hargadon, B., McKenna, S., Shelley, M. J., Green, R. H., ... Pavord, I. D. (2007). Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*, 132(6), 1871-1875. doi: 10.1378/chest.07-1047
- Silverman, R. A., Hasegawa, K., Egan, D. J., Stiffler, K. A., Sullivan, A. F., & Camargo, C. A., Jr. (2017). Multicenter study of cigarette smoking among adults with asthma exacerbations in the emergency department, 2011-2012. *Respir Med*, 125, 89-91. doi: 10.1016/j.rmed.2017.02.004
- Simpson, J. L., Scott, R., Boyle, M. J., & Gibson, P. G. (2006). Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*, 11(1), 54-61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
- Skrepnek, G. H., & Skrepnek, S. V. (2004). Epidemiology, clinical and economic burden, and natural history of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Manag Care*, 10(5 Suppl), S129-138.
- Stapleton, M., Howard-Thompson, A., George, C., Hoover, R. M., & Self, T. H. (2011). Smoking and asthma. *J Am Board Fam Med*, 24(3), 313-322. doi: 10.3122/jabfm.2011.03.100180
- Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*, 42(1), 5-15. doi: 10.1007/s00281-020-00785-1

- Svenningsen, S., & Nair, P. (2017). Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)*, 4, 158. doi: 10.3389/fmed.2017.00158
- Thomsen, S. F., Ulrik, C. S., Kyvik, K. O., Ferreira, M. A., & Backer, V. (2006). Multivariate genetic analysis of atopy phenotypes in a selected sample of twins. *Clin Exp Allergy*, 36(11), 1382-1390. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02512.x
- Thomson, N. C. (2022). The Role of Smoking in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Immunol Allergy Clin North Am*, 42(3), 615-630. doi: 10.1016/j.iac.2022.03.004
- Tiotiu, A. I., Novakova, P., Nedeva, D., Chong-Neto, H. J., Novakova, S., Steiropoulos, P., & Kowal, K. (2020). Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*, 17(17). doi: 10.3390/ijerph17176212
- Toskala, E., & Kennedy, D. W. (2015). Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*, 5 Suppl 1, S11-16. doi: 10.1002/alr.21557
- Vetter, T. R., & Mascha, E. J. (2017). Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My! *Anesth Analg*, 125(3), 1042-1048. doi: 10.1213/ane.0000000000002332
- Vink, N. M., Postma, D. S., Schouten, J. P., Rosmalen, J. G., & Boezen, H. M. (2010). Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J Allergy Clin Immunol*, 126(3), 498-504 e491-496. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.018
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., ... Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211-1259. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32154-2
- Wang, X., & Kattan, M. W. (2020). Cohort Studies: Design, Analysis, and Reporting. *Chest*, 158(1S), S72-S78. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.014
- Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*, 18(5), 716-725. doi: 10.1038/nm.2678
- Wong, M., Forno, E., & Celedón, J. C. (2022). Asthma interactions between obesity and other risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 129(3), 301-306. doi: 10.1016/j.anai.2022.04.029
- Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., Jia, G., Abbas, A. R., Ellwanger, A., ... Fahy, J. V. (2009). T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(5), 388-395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC
- Xie, Z., Rahman, I., Goniewicz, M. L., & Li, D. (2021). Perspectives on Epigenetics Alterations Associated with Smoking and Vaping. *Function (Oxf)*, 2(3), zqab022. doi: 10.1093/function/zqab022

CERTIFICATION ÉTHIQUE

Ce mémoire a fait l'objet d'une certification éthique. Le numéro du certificat est : 2009-24.

ANNEXE 1

Supplementary Information File

Longitudinal follow-up of the asthma status in a French-Canadian cohort

Marie-Eve Lavoie, Jolyane Meloche, Anne-Marie Boucher-Lafleur, Paul Bégin, Charles Morin, Louis-Philippe Boulet, Anne-Marie Madore, Catherine Laprise.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Recruitment was conducted through probands who had at least two of the following criteria: (1) at least three clinic visits for acute asthma within 1 year; (2) two or more asthma-related hospital admissions within 1 year; or (3) use of steroids to control symptoms (6 months of oral or 1 year of inhaled corticosteroids [ICS] use). We then included all family members who wanted to participate in the study, with both parents (father and mother) being included. Furthermore, one of the parents had to be unaffected, and all four grandparents had to be of French-Canadian origin. A fine phenotypic profile, including more than 75 phenotypic traits, was defined for each participant using a standardized questionnaire, immunological measure, spirometry, bronchial (methacholine) challenge, allergic tests, and blood cell counts. A complete description of the cohort at recruitment can be found in Laprise [14].

Data collection

Allergy was assessed using skin prick test for 27 allergens including common aeroallergens from animals (cat, dog, cow and horse dander, and bird feathers), indoor aeroallergens (*Dermatophagoides farinae* and *D. pterionisus*), and outdoor aeroallergens (ryegrass, weeds, ambrosia, timothy hay, grasses, tree mix, maple, birch, oak, elm, *Cladosporium/Hormodendrum*, *Alternaria*, *Aspergillus*, and *Penicillium*), as well as food allergens (rye, oat, barley flours, peanuts, whole wheat, and egg whites).

Multiple linear regression

List of relevant clinical parameters tested in the multiple linear regression models as independent variables: baseline parameters at recruitment (sex, age, BMI), disease diagnosis parameters at recruitment (asthma, age of onset of asthma, asthma severity, atopy, rhinitis, atopic dermatitis), respiratory parameters at recruitment (FEV₁ pre-BD, FEV₁/FVC pre- and post-BD, PC₂₀, BD reversibility), white blood cell counts at recruitment (percentage of eosinophils, lymphocytes, monocytes, neutrophils, basophils), smoking status at recruitment and asthma treatment at recruitment (short-acting β 2-agonists, long-acting β 2-agonists, inhaled corticosteroids, oral corticosteroids, leukotriene modifiers, methylxanthines).

Supplementary Tables

Table 9. Self-reported asthma severity of 125 individuals at recruitment and follow-up

Parameter	Recruitment			Follow-up		
	All participants (n=125)	No asthma (n=57)	Asthma (n=68)	All participants* (n=125)	No asthma* (n=57)	Asthma* (n=68)
Very mild, n (%)	2 (2) [†]	0	2 (3) [†]	14 (11) [†]	2 (4)	12 (18) [†]
Mild, n (%)	17 (14)	0	17 (25)	18 (14)	2 (4)	16 (24)
Moderate, n (%)	16 (13)	0	16 (24)	11 (9)	1 (2)	10 (15)
Severe, n (%)	4 (3)	0	4 (6)	2 (2)	0	2 (3)
Very Severe, n (%)	1 (1)	0	1 (2)	0	0	0
Missing values, n	28	0	28	30	2	28

*Same individuals as at recruitment

Statistics were performed between recruitment and follow-up, Chi-square test or Fisher exact test for All, No asthma and Asthma groups: †p < 0.05.

Table 10. Asthma medication use of 125 individuals at recruitment and follow-up

Parameter	Recruitment			Follow-up		
	All participants (n=125)	No asthma (n=57)	Asthma (n=68)	All participants* (n=125)	No asthma* (n=57)	Asthma* (n=68)
Short-acting β2-agonist, n (%)	50 (40)	0 [†]	50 (74)	52 (42)	9 (16) [†]	43 (63)
Long-acting β2-agonist, n (%)	6 (5) ^{†††}	0	6 (9) ^{†††}	31 (25) ^{†††}	4 (7)	27 (40) ^{†††}
Inhaled corticosteroids, n (%)	41 (33) [†]	0 ^{††}	41 (60)	58 (46) [†]	10 (18) ^{††}	48 (71)
Oral corticosteroids, n (%)	2 (2)	0	2 (3)	3 (2)	0	3 (4)
Leukotriene modifiers, n (%)	2 (2) [†]	0	2 (3) [†]	11 (9) [†]	2 (4)	9 (13) [†]
Methylxanthines, n (%)	3 (2)	0	3 (4)	1 (1)	0	1 (2)
Long-acting muscarinic antagonists, n (%)	0 [†]	0	0 [†]	7 (6) [†]	0	7 (10) [†]

*Same individuals as at recruitment

Statistics were performed between recruitment and follow-up, Chi-square test or Fisher exact test for All, No asthma and Asthma groups: †p < 0.05, †† p < 0.001 and †††p < 0.0001.

Table 11. Significant correlations with FEV₁/FVC ratio at follow-up

Variable	*Statistics of correlations with variables at recruitment		*Statistics of correlations with variables at follow-up	
	r	p	r	p
FEV₁, % pred	0.508	1.729×10 ⁻⁸	0.548	7.126×10 ⁻¹⁰
FEV₁/FVC pre-BD	0.731	8.645×10 ⁻¹⁹	NA	NA
FEV₁/FVC post-BD	0.633	3.059×10 ⁻¹⁰	0.914	7.645×10 ⁻⁴³
% BD	-0.497	1.629×10 ⁻⁷	-0.497	3.738×10 ⁻⁸
Log PC₂₀	0.397	2.815×10 ⁻⁵	0.375	3.141×10 ⁻⁴
Log IgE	-0.249	1.011×10 ⁻²	-0.292	2.387×10 ⁻³
Eosinophils (%)	-0.365	1.491×10 ⁻⁴	-0.347	5.243×10 ⁻⁴
Monocytes (%)	-0.219	2.530×10 ⁻²	-0.213	3.610×10 ⁻²

*Spearman Rho correlations were performed between FEV₁/FVC at follow-up and variables at recruitment.

Definition of abbreviations: BD = bronchodilator response; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity; IgE = immunoglobulin E; NA = not available; PC₂₀ = provocative concentration for a 20% decrease in FEV₁.

Supplementary Figures

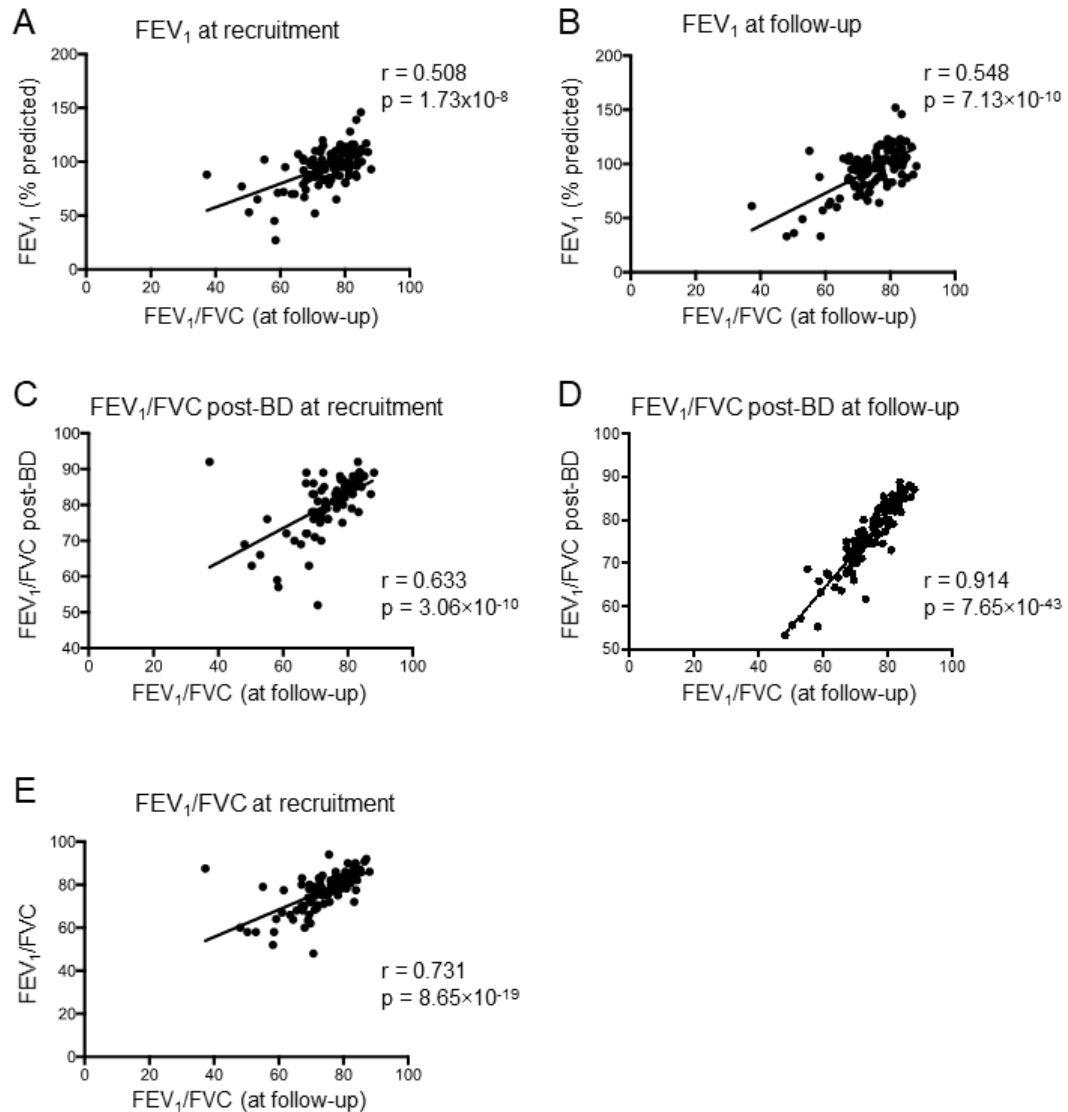


Figure 6. Associations between FEV₁/FVC at follow-up and other lung function parameters. Spearman Rho correlations were performed between FEV₁/FVC at follow-up (pre-BD), and FEV₁ expressed in % of predicted values at (A) recruitment and (B) follow-up. FEV₁/FVC at follow-up strongly correlated with FEV₁/FVC post BD use at both (C) recruitment and (D) follow-up and a strong correlation was observed between (E) FEV₁/FVC ratio at recruitment and follow-up. BD = bronchodilator; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity.

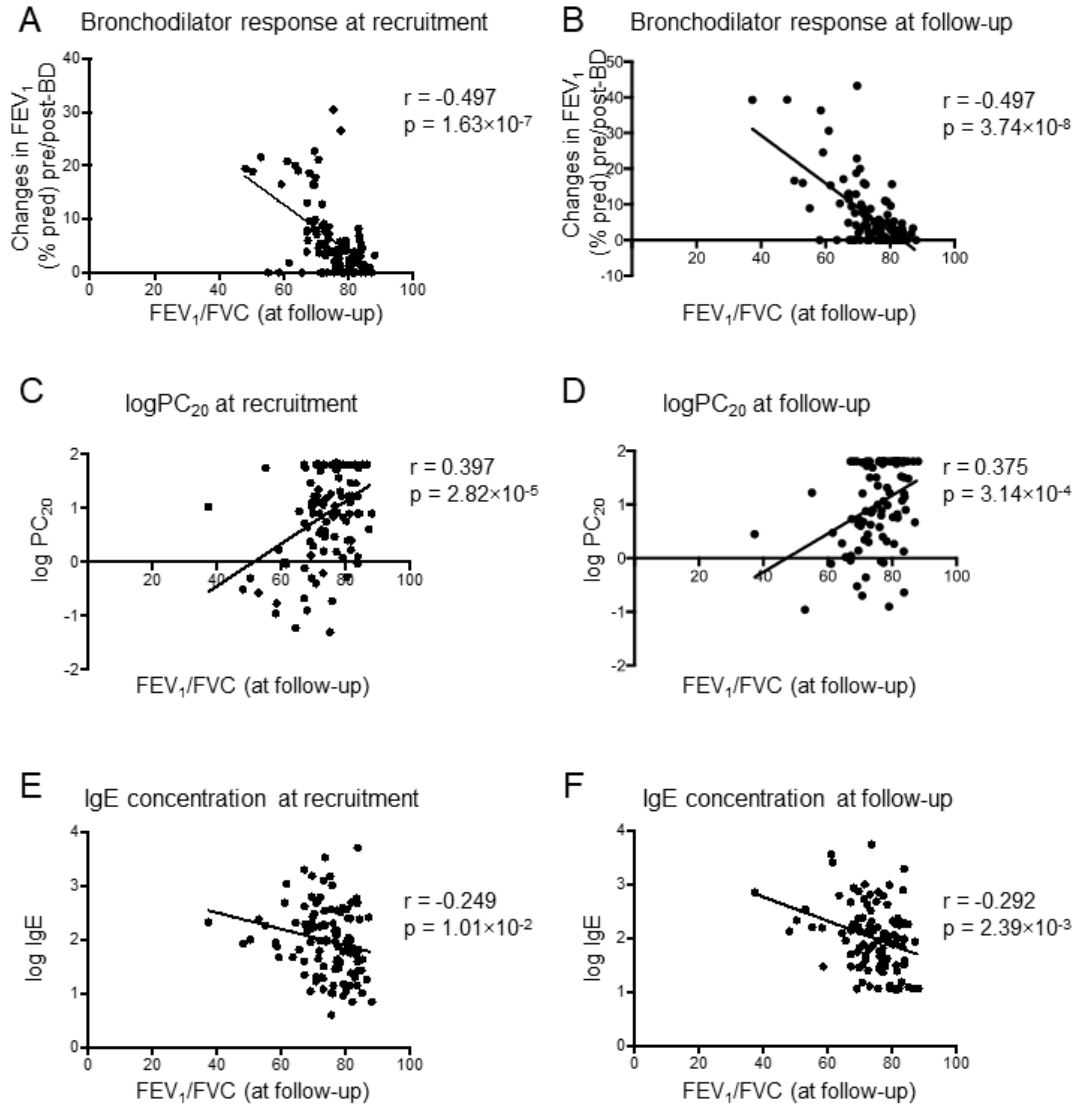


Figure 7. Associations between FEV₁/FVC at follow-up and other respiratory or clinical measurements

Spearman Rho correlations were performed between FEV₁/FVC at follow-up and BD response at both recruitment (A) and follow-up (B). The FEV₁/FVC ratio was also correlated to values of log transformed PC₂₀ (methacholine challenge) at both recruitment (C) and follow-up (D). Finally, FEV₁/FVC at follow-up was also significantly associated with log transformed circulating IgE levels at both recruitment (E) and follow-up (F), although these correlations were weak.

BD = bronchodilator; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity; IgE = immunoglobulin E; PC₂₀ = provocative concentration for a 20% decrease in FEV₁.

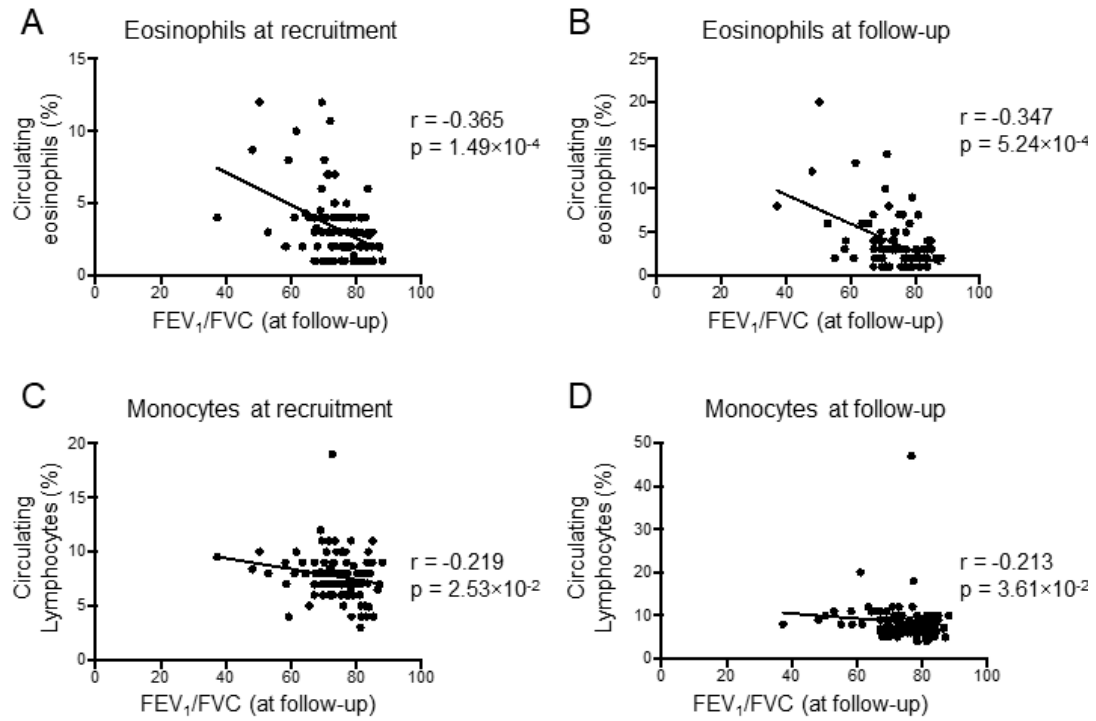


Figure 8. Associations between FEV₁/FVC at follow-up and circulating inflammatory cells. Spearman Rho correlations were performed between FEV₁/FVC ratios at follow-up and circulating levels (%) of eosinophils at recruitment (A) and follow-up (B), as well as circulating levels (%) of monocytes at both recruitment (C) and follow-up (D). FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec; FVC = forced vital capacity.