

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Faculté de pharmacie
Université de Montréal
Grade octroyé le:

Université de Montréal

5-02-2009

**L'asthme de la mère, son niveau de contrôle et de sévérité
pendant la grossesse et l'incidence d'asthme,
de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant**

par

Marie-Josée Martel

**Médicament et santé des populations
Faculté de pharmacie**

**Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences pharmaceutiques,
option Pharmacoépidémiologie**

Juillet 2008

© Marie-Josée Martel, 2008

**Université de Montréal
Faculté des études supérieures**

Cette thèse intitulée :

**L'asthme de la mère, son niveau de contrôle et de sévérité
pendant la grossesse et l'incidence d'asthme,
de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant**

présentée par

Marie-Josée Martel

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Anick Bérard, président-rapporteur

Lucie Blais, directrice de recherche

Sylvie Perreault, codirectrice

Maria Victoria Zunzunegui, membre du jury

Linda Lévesque, examinateur externe

Marc Boucher, représentant du doyen

RÉSUMÉ

Dans la dernière décennie, on a observé une augmentation de la prévalence d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant. Plusieurs facteurs pouvant intervenir dans le développement de ces maladies ont été identifiés, mais aucune étude n'a évalué l'impact du contrôle et de la sévérité de l'asthme durant la grossesse.

Cette thèse vise à étudier l'association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme pendant la grossesse et l'incidence d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant durant ses 10 premières années de vie, et à identifier les plus importants déterminants de l'incidence d'asthme chez l'enfant, mesurés pour les périodes prénatale, périnatale et pendant l'enfance.

Trois banques de données administratives québécoises ont été appariées pour créer une cohorte de grossesses; 26 265 enfants issus de ces grossesses ont été suivis un maximum de 10 ans après leur naissance (1990-2002).

Pour étudier l'incidence d'asthme, un devis cas-témoins avec une stratégie d'échantillonnage à deux niveaux a été utilisé. Vingt témoins ont été appariés à chaque cas d'asthme identifié dans la cohorte d'enfants décrite précédemment (premier niveau). Un questionnaire a été posté aux mères d'un sous-groupe de cas et de témoins sélectionnés (second niveau), l'objectif étant d'obtenir des informations additionnelles sur le style de vie, l'environnement et la santé des parents et de la fratrie.

Nous avons observé un risque accru d'asthme chez les enfants nés de mères ayant eu un asthme modéré-à-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse, comparativement à un asthme léger et contrôlé (OR=1,27, IC95%:1.06-1.52). Nous avons également identifié, parmi 47 déterminants potentiels, 10 facteurs de risque et 5 facteurs protecteurs de l'incidence d'asthme chez l'enfant.

Pour étudier l'incidence de rhinite allergique et de dermatite atopique, deux études de cohorte ont été menées à partir des banques de données. Le contrôle et la sévérité de l'asthme maternel n'ont pas été associés à l'incidence de rhinite allergique ni de dermatite atopique.

À notre connaissance, il s'agit des premières études sur l'incidence de maladies atopiques chez l'enfant s'intéressant, dans un même contexte d'étude, à un tel nombre de facteurs de risque et considérant simultanément diverses périodes du développement de l'enfant.

Mots clés : épidémiologie, banque de données administratives du Québec, questionnaire, cohorte, cas-témoins imbriqué dans une cohorte, deux niveaux d'échantillonnage, déterminants, incidence, asthme, grossesse, enfant.

SUMMARY

In the last decade, an increase in the prevalence of childhood asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis has been observed. Several risk factors that may intervene in the development of these atopic conditions have been identified, but the impact of the control and severity of maternal asthma during pregnancy has not been studied.

The objectives of the present thesis are to evaluate the association between the control and severity of asthma during pregnancy and the incidence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in children, in their first 10 years of life, and to identify the most influential determinants of childhood asthma, measured during the prenatal, perinatal and childhood periods.

Three administrative health databases from Quebec were interlinked to form a cohort of pregnancies; 26265 children, born as an outcome of these pregnancies, were followed for a maximum of 10 years after birth (1990-2002).

To study childhood asthma, a case-control study design using a two-stage sampling strategy was employed. Twenty controls were matched to each case of asthma identified in the abovementioned cohort of children (first stage). A questionnaire was mailed to mothers of a selected subgroup of cases and controls (second stage), to obtain additional information on lifestyle, environment and the health of the parents and siblings.

We have shown an increased risk of asthma in children born to mothers with moderate-to-severe uncontrolled asthma during pregnancy, compared with those born to mothers with mild controlled asthma (OR=1,27, IC95%:1.06-1.52), and have identified, among 47 potential determinants, 10 risk factors and 5 protective factors independently associated with the incidence of childhood asthma.

To study the incidence of allergic rhinitis and atopic dermatitis, two cohort studies were conducted using the databases. Maternal asthma was associated with an increased risk of atopic dermatitis, but not of allergic rhinitis. The control and severity

of maternal asthma were not found to be associated with the incidence of allergic rhinitis or atopic dermatitis.

To our knowledge, these are the first studies of the incidence of atopic conditions to consider, within a single study setting, such a large number of risk factors assessed for various periods of child development.

Key words: epidemiology, administrative health databases from Quebec, questionnaire, cohort, nested case-control study, two-stage sampling, determinants, incidence, asthma, pregnancy, child.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iv
Summary	vi
Liste des tableaux	xii
Liste des figures	xv
Liste des abréviations et conventions d'écriture	xvii
Remerciements	xix
Chapitre 1 – Introduction	1
Chapitre 2 – Revue de la littérature	5
2.1 L'asthme et l'atopie	5
2.1.1 L'inflammation	7
2.2 Épidémiologie et fardeau de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique chez l'adulte	8
2.3 Épidémiologie des conditions atopiques chez l'enfant	9
2.3.1 L'asthme	10
2.3.2 La rhinite allergique	12
2.3.3 La dermatite atopique	13
2.3.4 Autres conditions atopiques	14
2.4 L'asthme pendant la grossesse	14
2.4.1 Contrôle et sévérité de l'asthme pendant la grossesse	15
2.4.2 Traitement de l'asthme pendant la grossesse	16
2.5 Facteurs de risque associés à l'incidence et à la prévalence d'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant	19
2.5.1 L'asthme maternel : avant et pendant la grossesse	19
2.5.2 Autres facteurs de risque familiaux liés à l'asthme et à l'atopie	21
2.5.3 Impact de l'exposition à la fumée secondaire	24
2.5.4 Facteurs de risque liés à la grossesse	27
2.5.5 Facteurs de risque liés à l'enfant	32
2.5.6 Facteurs de risque liés au statut socioéconomique	36
2.5.7 Facteurs de risque liés à l'environnement	37

2.6 Hypothèses sous-tendant la propension à développer des maladies atopiques	40
2.7 Sommaire de la revue de la littérature	43
Chapitre 3 – Objectifs	46
Chapitre 4 – Méthodologie	47
4.1 Sources de données	47
4.1.1 Banques de données administratives de santé du Québec	47
4.1.2 Questionnaire postal	50
4.2 Définition des cohortes	54
4.2.1 Cohorte des grossesses	54
4.2.2 Cohorte des enfants	56
4.3 Définition des expositions	57
4.3.1 Asthme maternel	57
4.3.2 Contrôle et sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse	58
4.4 Définition des issues	61
4.4.1 Asthme chez l'enfant	61
4.4.2 Rhinite allergique et dermatite atopique chez l'enfant	61
4.5 Variables potentiellement confondantes	62
4.6 Méthodologie – Étude 1	66
4.6.1 Description du premier niveau d'échantillonnage	66
4.6.2 Description du second niveau d'échantillonnage	67
4.7 Méthodologie – Étude 2	72
4.8 Méthodologie – Étude 3	73
4.9 Aspects éthiques	73
4.10 Financement	74
Chapitre 5 – Étude 1	
Le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant	75
5.1 Manuscrit	75
Abstract	77
Introduction	78

Material and Methods	79
Results	82
Discussion	84
References	91
Tables	96
Online Repository	98
5.2 Résultats additionnels	107
5.2.1 Courbes de survie et précisions sur les analyses présentées	107
5.2.2 Analyse comparative des études de cohorte, de cas-témoins imbriqué dans la cohorte et de cas-témoins	107
5.2.3 Description du processus impliquant les questionnaires	108
5.2.4 Analyses de l'incidence d'asthme, stratifiées selon le genre de l'enfant	109
Chapitre 6 – Étude 2	
Déterminants de l'incidence d'asthme chez l'enfant	127
6.1 Manuscrit	127
Abstract	129
Introduction	130
Material and Methods	131
Results	135
Discussion	137
References	141
Figure and Tables	144
6.2 Résultats additionnels	152
Chapitre 7 – Étude 3	
L'asthme maternel, son contrôle et sa sévérité pendant la grossesse et l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique chez l'enfant.....	167
7.1 Manuscrit	167
Abstract	170
Introduction	171
Patients and Methods	171

Results	174
Discussion	176
References	181
Tables	183
7.2 Résultats additionnels	187
7.2.1 Courbes de survie et précisions sur les analyses présentées	187
7.2.2 Analyses effectuées chez les enfants de mères non- asthmatiques	187
Chapitre 8 – Discussion	196
8.1 Avantages	201
8.2 Limites	203
8.3 Conclusions et perspectives	207
Bibliographie	210
Annexes	xxi
Annexe 1 Documents associés à la collecte de données par questionnaire – Version française	xxii
Lettre de présentation	xxiii
Formulaire d'information	xxiv
Questionnaire	xxvii
Carte postale de rappel	xliv
Annexe 2 Documents associés à la collecte de données par questionnaire – Version anglaise	xlvi
Introductory Letter	xlvi
Information Form	xlvii
Questionnaire	l
Reminder Postal Card	lxvi
Annexe 3 Interfaces utilisées pour l'entrée des données obtenues par questionnaire (logiciel Microsoft ACCESS)	lxviii
Annexe 4 Diagnostic patterns of atopic conditions in children: Administrative health databases study from Quebec.....	lxxx
Curriculum Vitae	lxxxii
Autorisation des coauteurs	lxxxv

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Facteurs de risque pour l'asthme et les conditions atopiques: sommaire de la revue de la littérature	45
Tableau 4.1	Processus associé à l'étape des questionnaires	53
Tableau 4.2	Définition du niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse	59
Tableau 4.3a	Variables potentiellement confondantes provenant des banques de données	63
Tableau 4.3b	Variables potentiellement confondantes provenant du questionnaire	64
Tableau 5.1	Characteristics of asthma cases and matched controls selected in the administrative databases (first-stage of sampling)	96
Tableau 5.2	Multivariate analysis of the association between the control and severity of maternal asthma during pregnancy and the incidence of asthma in the offspring (combining first- and second-stage variables)	97
Tableau 5.3	Characteristics of asthma cases and matched controls selected in the administrative databases (first-stage of sampling)	104
Tableau 5.4	Characteristics of asthma cases and matched controls who answered the postal questionnaire (second-stage of sampling)	105
Tableau 5.5	Association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant – Comparaison de 3 modèles complets incluant les variables disponibles dans les banques de données administratives	118
Tableau 5.6	Coûts associés au processus d'envoi des questionnaires	120
Tableau 5.7	Sommaire du nombre de cas et de témoins aux niveaux 1 et 2 de l'étude sur l'incidence d'asthme	122

Tableau 5.8a	Statistiques descriptives : répondants et non-répondants au questionnaire postal – mères asthmatiques et non-asthmatiques.....	123
Tableau 5.8b	Statistiques descriptives : répondants et non-répondants au questionnaire postal – mères asthmatiques seulement	124
Tableau 5.9a	Association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant – Analyses multivariées stratifiées selon le genre de l'enfant – chez les enfants de sexe féminin	125
Tableau 5.9b	Association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant – Analyses multivariées stratifiées selon le genre de l'enfant – chez les enfants de sexe masculin	126
Tableau 6.1	Characteristics of asthma cases and matched controls obtained from the administrative databases (first-stage of sampling)	146
Tableau 6.2	Characteristics of asthma cases and matched controls who answered the postal questionnaire (second-stage of sampling)	147
Tableau 6.3	Multivariate analysis of the determinants of the incidence of asthma in the offspring (combining first- and second-stage variables)	149
Tableau 6.4	Multivariate first-stage analysis for subgroups of children (cases and matched controls) selected based on the age at onset of asthma	150
Tableau 6.5	Multivariate stage 1 analysis for subgroups of children (cases and matched controls) selected based on the age at the onset of asthma (< 3, 3-5 and > 5 years old)	153
Tableau 6.6	Multivariate stage 2 analysis for subgroups of children (cases and controls) selected based on the age at the onset of asthma (< 3 and \geq 3 years old)	155
Tableau 6.7	Multivariate stage 1 analysis of asthma cases and matched controls (full model)	156

Tableau 6.8	Multivariate analysis of asthma cases and controls selected at stage 2 (full model – before and after adjustment for stage 2 variables)	158
Tableau 6.9	Multivariate stage 1 analysis of asthma cases and matched controls according to the maternal asthma status during pregnancy	160
Tableau 6.10	Analyses performed with and without the inclusion of the variable “At least 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease” in the analysis (combining first- and second-stage variables)	161
Tableau 6.11	Proportion of asthma cases identified within sub-cohorts of children followed for at least the same amount of time	163
Tableau 6.12	Stage 1 multivariate analysis using an asthma definition requiring 2 asthma diagnoses and 1 filled prescription of an asthma medication within a 2-year period	164
Tableau 6.13	Stage 2 multivariate analysis using an asthma definition requiring 2 asthma diagnoses and 1 filled prescription of an asthma medication within a 2-year period	165
Tableau 7.1	Characteristics of mothers and children of the cohorts	183
Tableau 7.2	Crude rates of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the cohorts	184
Tableau 7.3	Crude and adjusted hazard ratios for the association between maternal asthma during pregnancy and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the offspring	185
Tableau 7.4	Adjusted hazard ratios for the association between the control and severity of maternal asthma during pregnancy and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in offspring of asthmatic mothers	186
Tableau 7.5	Hazard ratios ajustés pour l'étude des déterminants de l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique chez les enfants nés de mères non-asthmatiques	195

LISTE DES FIGURES

Figure 5.1	Two-stage nested case-control study course	102
Figures 5.2	Courbes de survie (Hazard functions) Risque d'asthme au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques et non- asthmatiques	111
5.2a	Aucune transformation (survival)	111
5.2b	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (asthme) (-log)	112
5.2c	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (asthme) et log de la durée de suivi (log-log)	113
Figures 5.3	Courbes de survie (Hazard functions) Risque d'asthme au cours des 10 premières années de vie, chez les enfants nés de mères asthmatiques, selon le niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme pendant la grossesse ...	114
5.3a	Aucune transformation (survival)	114
5.3b	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (asthme) (-log)	115
5.3c	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (asthme) et log de la durée de suivi (log-log)	116
Figure 5.4	Tendances quant à la réponse aux questionnaires	117
Figure 6.1	Two-stage nested case-control study course	144
Figures 7.1	Courbes de survie (Hazard functions) Risque de dermatite atopique au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques et non-asthmatiques	189
7.1a	Aucune transformation (survival)	189
7.1b	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (dermatite atopique) (-log)	190
7.1c	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (dermatite atopique) et log de la durée de suivi (log-log)	191

Figures 7.2	Courbes de survie (Hazard functions)	
	Risque de rhinite allergique au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques et non-asthmatiques	192
7.2a	Aucune transformation (survival)	192
7.2b	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (rhinite allergique) (-log)	193
7.2c	Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (rhinite allergique) et log de la durée de suivi (log-log) ..	194

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET CONVENTIONS D'ÉCRITURE

ISPE	International Society for Pharmacoepidemiology
Th1	Lymphocyte T helper de type 1
Th2	Lymphocyte T helper de type 2
IgE	Immunoglobuline E
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IL-	Interleukine
p	Valeur de p
CSI	Corticostéroïdes inhalés
ICS	Inhaled corticosteroids
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
SABA	β_2 -agonistes à courte durée d'action ou short-acting β_2 -agonists
LABA	β_2 -agonistes à longue durée d'action ou long-acting β_2 -agonists
FDA	US Food and Drug Administration
LTRA	Antagonistes des récepteurs aux antileucotriènes ou leukotriene-receptor antagonists
HR	Hazard ratio
cHR et aHR	Hazard ratio brut et hazard ratio ajusté
RR	Risque relatif ou Rate ratio, selon le contexte
cRR et aRR	Risque relatif brut et risque relatif ajusté
OR	Odds ratio
cOR et aOR	Odds ratio brut et odds ratio ajusté
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
IC95% ou 95%CI	Intervalle de confiance à 95%
GPRD	General Practitioners Research Database
kg	Kilogramme
μ g	Microgramme
RAMQ	Régie de l'assurance-maladie du Québec
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

ISQ	Institut de la statistique du Québec
NAM	Numéro d'assurance-maladie
CAI	Commission d'accès à l'information
CIM-9	Classification internationale des maladies, version 9
ICD-9	International Classification of Diseases, version 9
AAS ou ASA	Acide acétylsalicylique
O ₂	Oxygène
β_{corr} ou <i>corrected</i>	β corrigé
ln	Log naturel
var	Variance
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
SAS	Statistical Analysis Software
NR	Non retenu
AD	Atopic dermatitis
AR	Allergic rhinitis
\$CAN	Dollars canadiens
PH	Proportional Hazard
e-t ou sd	Ecart-type
ER	Emergency room
C-section	césarienne

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier chaleureusement ma directrice de recherche, Dre Lucie Blais, pour son support et son encadrement tout au long de ma maîtrise, puis de mon doctorat. De par son souci de favoriser l'autonomie de travail de ses étudiants, par sa disponibilité et sa générosité à partager ses connaissances et son expertise, ainsi que sa rigueur scientifique et ses qualités de professeure, elle m'a permis de me dépasser et de me développer en tant que pharmacoépidémiologiste et chercheure.

Je tiens également à remercier vivement Dre Sylvie Perreault, ma co-directrice, dont les judicieux conseils, l'appui constant et l'accueil, dès mon premier téléphone à la faculté, m'ont permis de découvrir un domaine de recherche dynamique et fascinant. À toutes les deux, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Aux collaborateurs aux travaux constituant cette thèse et qu'à ceux la précédant, en particulier Dre Évelyne Rey, Dr Jean-Luc Malo et Dre Marie-France Beauchesne. Merci pour votre disponibilité, vos interventions et vos contributions pertinentes et toujours très sympathiques. Votre apport a grandement contribué à la qualité de ces projets de recherche et je vous en suis très reconnaissante.

Ces années de maîtrise et de doctorat m'ont permis de côtoyer des professeurs, des chercheurs, des collègues-étudiants de divers horizons avec lesquels les conversations et les apprentissages se sont avérés des plus riches et stimulants. À tous un grand merci.

Je désire également remercier pour leur chaleureux appui mes collègues de travail présents, en particulier Diana Parison.

Je remercie tous les organismes subventionnaires dont le soutien financier a permis la réalisation des projets ainsi que la diffusion des résultats.

Je salue mes amis de longue date, Sandra Bellemare, Isabelle Jodoin, Françoise Papillon, Simon Mian, ainsi que les plus récents, en particulier Julie Blouin et Alice Dragomir; à Amélie Forget et Karine Chouinard, fidèles et précieuses collaboratrices, devenues amies au fil du temps. À toutes et tous, merci pour tous les beaux et agréables moments partagés; vous m'avez fait cadeau de vos encouragements, de votre temps et de votre écoute. Je vous en dois une...

Enfin, mes ultimes remerciements vont à ma famille, ma mère Gabrielle Lessard, mon père Dr Alain Martel, mes frères Guillaume et Alexandre, la conjointe de ce dernier, Patricia Eeles, dont le soutien indéfectible, la présence et les encouragements constants m'ont été et me sont toujours d'une valeur inestimable; je vous en suis infiniment reconnaissante. Vous m'êtes très chers et c'est avec émotion et en vous remerciant que je vous dédie ma thèse.

CHAPITRE 1

Introduction

L'épidémiologie se définit comme une discipline s'intéressant à l'étude de la fréquence, de la distribution et des déterminants de maladies dans les populations.(1, 2) Elle permet également de décrire l'association entre une exposition et une issue, dans une population et pour une période de temps donnés. Typiquement, l'issue est un état de santé, une maladie, un effet bénéfique ou indésirable. Les expositions étudiées sont variées et peuvent être reliées à la génétique, aux comportements ou à l'environnement.

Un cas particulier d'exposition, le médicament, a donné naissance à une nouvelle discipline, la pharmacoépidémiologie. Elle se définit comme l'étude des effets thérapeutiques, des risques et de l'utilisation des médicaments, habituellement dans de larges populations, en employant des méthodes et/ou un raisonnement épidémiologiques.(1) La Société internationale de pharmacoépidémiologie (ISPE) précise que ce champ d'expertise établit le pont entre la pharmacologie et l'épidémiologie, de par son intérêt à appliquer des méthodes épidémiologiques à des questions à considérations pharmacologiques.

Plusieurs moyens, tels que les questionnaires, entrevues, registres et banques de données administratives, sont utilisés pour obtenir les informations nécessaires à la conduite des études pharmacoépidémiologiques observationnelles. Elles permettent d'évaluer les effets d'un ou plusieurs médicaments dans un contexte réel d'utilisation et au sein d'une population beaucoup plus large que celle impliquée dans les essais cliniques randomisés, qui ont pour principal objectif de fournir un environnement propice à l'obtention d'évidences sur l'efficacité d'un médicament en situation réelle. On parle donc souvent d'études populationnelles lorsque les études pharmacoépidémiologiques sont réalisées à partir de données recueillies dans la population générale. Elles sont souvent critiquées car, dépendant souvent de sources de données non prévues à cet effet, elles peuvent être limitées par des biais ou par l'impossibilité de mesurer certaines variables confondantes importantes. Elles

offrent cependant l'avantage additionnel d'être de grande taille, ce qui augmente la puissance statistique et permet de démontrer de petits effets ou la détection d'effets rares mais potentiellement graves.

Le Québec constitue un chef de file en matière de recherche pharmacoépidémiologique et continue d'apporter une contribution significative à la littérature scientifique, que ce soit par le développement de méthodes, la détection de signaux générant de nouvelles hypothèses de recherche ou par l'ajout d'évidence à l'efficacité et à l'innocuité des médicaments. De plus, les banques de données administratives québécoises constituent une riche source de données et ont maintes fois été utilisées pour étudier de nombreuses associations potentielles et ce, dans de nombreux champs thérapeutiques.(3-8)

À titre d'exemple, en santé respiratoire, des travaux antérieurs à la présente thèse et produits par la même équipe de chercheurs, ont permis d'étudier l'impact de l'utilisation de deux classes de médicaments couramment utilisés dans le traitement de l'asthme, les corticostéroïdes inhalés et les agonistes du récepteur β_2 à courte durée d'action, sur l'incidence d'hypertension de grossesse chez les femmes asthmatiques.(7, 8)

La première de ces études, publiée en 2005 dans le *British Medical Journal*, avait pour but d'évaluer l'impact de l'utilisation des corticostéroïdes inhalés sur le risque d'hypertension de grossesse, incluant l'hypertension gestationnelle, la prééclampsie et l'éclampsie.(7) Il était connu que les corticostéroïdes pris par la voie orale étaient associés à une hausse du risque de prééclampsie, mais aucune étude n'avait évalué le risque de cette classe de médicaments, pris en inhalation. Aucun risque accru n'a été démontré pour l'hypertension gestationnelle, ni pour la prééclampsie, permettant de conclure que si un risque existe, celui-ci demeure très faible. Les résultats de cette étude ajoutent à l'évidence indiquant aux professionnels de la santé de continuer à encourager les femmes asthmatiques à prendre leurs corticostéroïdes inhalés pendant la grossesse.

Au cours de cette première étude, une variable confondante, la dose d'agonistes du récepteur β_2 à courte durée d'action, était utilisée dans le but d'ajuster pour le

contrôle de l'asthme pendant la grossesse. Un effet protecteur sur le risque d'hypertension de grossesse était visible, mais n'avait jamais été décrit dans la littérature. Nous avons donc entrepris une seconde étude, ayant pour but d'évaluer l'association entre cette classe de médicaments et le risque d'hypertension de grossesse.(8) Les résultats de cette étude, publiés dans le *Journal of Allergy and Clinical Immunology* en 2007, ont permis de démontrer que la prise d'agonistes du récepteur β_2 à courte durée d'action réduisait, de façon statistiquement significative, le risque d'hypertension de grossesse de 38% à 52%, selon la dose de ce médicament. Une analyse des diverses conditions composant la définition initiale d'hypertension de grossesse a permis d'identifier que la prise de plus de 10 doses de ces médicaments réduisait statistiquement significativement de 49% le risque d'hypertension gestationnelle et n'avait pas d'impact significatif sur le risque de prééclampsie. Nous avons conclu que ces effets étaient reliés soit à la combinaison de l'effet pharmacologique des agonistes du récepteur β_2 à courte durée d'action ou à l'effet d'une variable confondante, le tabagisme.

Les femmes enceintes et les enfants font partie des populations vulnérables, pour lesquelles les études pharmacoépidémiologiques apportent un réel bénéfice, car les essais randomisés peuvent difficilement être conduits chez ces individus en raison de considérations éthiques. La grossesse constitue une période cruciale ayant un impact déterminant sur le développement ultérieur de l'enfant et il demeure important de connaître l'effet que les médicaments nécessaires à la mère pourraient avoir sur les issues de grossesse et sur l'enfant.

L'asthme est la condition respiratoire compliquant le plus fréquemment la grossesse. Il a été rapporté que cette condition affecterait entre 4 et 12% des femmes enceintes.(9-12) Quoique l'utilisation de médicaments pendant la grossesse soit un sujet controversé, il est généralement admis que l'asthme non-contrôlé aurait un impact encore plus négatif sur la mère et son enfant que la prise de médicaments destinés à contrôler cette maladie.(11-13) L'asthme maternel a été associé à plusieurs complications chez la mère et l'enfant, telles que l'hypertension de grossesse, le retard de croissance intra-utérin et la mortinaissance.(9, 10, 14)

L'asthme est également présent chez 4 à 18% des enfants de moins de 10 ans.(15-17) Le développement de l'asthme chez l'enfant a été associé à de nombreux facteurs de risque liés à la mère, soit l'histoire d'asthme, le tabagisme et les infections pendant la grossesse.(18-23) La propension d'un enfant à développer l'asthme pourrait être influencé par la conversion néonatale des lymphocytes T de type Th1 et Th2.(18, 24, 25) Il a été rapporté que l'exposition à certains allergènes pourrait renforcer le développement d'un profil Th2 chez l'enfant, entraînant la production de cytokines promouvant la synthèse d'IgE.(25, 26) Si celle-ci persiste, elle pourrait favoriser le développement de l'asthme.

Il est proposé que le risque d'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant soit influencé par le contrôle de l'asthme maternel pendant la grossesse. En effet, les corticostéroïdes sont connus pour avoir la capacité de traverser la barrière placentaire,(27) et leur utilisation en inhalation pour le traitement de l'asthme pourrait influencer la réponse inflammatoire chez le fœtus. Par conséquent, ceci pourrait avoir pour impact d'atténuer le risque d'asthme et de conditions atopiques chez l'enfant.

Dans ce contexte, il importe de se demander dans quelle mesure le statut asthmatique de la mère pendant la grossesse peut avoir un impact sur le développement de l'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant, telles que la rhinite allergique et la dermatite atopique. L'existence d'une prédisposition génétique est connue depuis longtemps et l'histoire d'asthme maternel a été investiguée de manière extensive,(18, 19, 21) mais aucune étude ne s'est encore intéressée à une plus fine description de l'asthme maternel, particulièrement pendant la période charnière qu'est la grossesse.

La présente thèse se veut un élément de plus à la compréhension du phénomène. Elle s'intéressera principalement à l'étude de l'association entre l'asthme maternel, ainsi que son niveau de contrôle et de sévérité pendant la grossesse et l'incidence d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant au cours de ses 10 premières années de vie. Les déterminants de l'asthme chez l'enfant et la séquence de développement des conditions atopiques chez l'enfant seront également étudiés.

CHAPITRE 2

Revue de la littérature

2.1 L'asthme et l'atopie

L'atopie est une prédisposition génétique à produire des concentrations anormales d'immunoglobulines E (IgE), en réponse à des allergènes environnementaux courants.(28, 29) Les IgE sont impliqués dans l'activation de la cascade inflammatoire caractéristique aux maladies allergiques.(13) La prédisposition atopique des individus peut se manifester sous différentes formes, tel que par le développement de l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique, l'urticaire et la migraine, qui sont connus pour leur présence dominante dans certaines familles.(30-32)

L'asthme est une maladie inflammatoire respiratoire chronique, caractérisée par une hyper-réactivité bronchique et de la dyspnée.(33) Les voies respiratoires deviennent obstruées suite à l'exposition à divers facteurs déclencheurs, engendrant une bronchoconstriction, l'accumulation de mucus et de l'inflammation, réduisant donc la capacité respiratoire.(13, 34) Les exacerbations, ou crises d'asthme, varient en sévérité et se manifestent par des essoufflements et des difficultés respiratoires limitant l'apport en oxygène au patient asthmatique.(35, 36)

La rhinite allergique constitue environ 50% des cas de rhinite.(37) Elle est définie comme un désordre plutôt hétérogène se caractérisant par de l'inflammation des fosses nasales induite par la réponse immunitaire médiée par les IgE, survenant en réaction à l'exposition à des aéroallergènes.(37) Elle se manifeste par un ou plusieurs des symptômes suivants, soit les démangeaisons nasales, les éternuements, la congestion et/ou l'écoulement nasal.(35, 37)

La dermatite atopique, ou eczéma, est une condition inflammatoire chronique de la peau. Elle se manifeste différemment selon l'âge.(38) Les nouveaux-nés présentent habituellement des plaques érythémateuses et prurigineuses sur les joues, le front et le cuir chevelu. Les enfants développent des plaques lichénifiées et qui sont plutôt

présentes sur les mains, les poignets, les chevilles et les pieds. Chez l'adulte, les plaques eczémateuses sont plus sèches et sont accompagnées de desquamation; elles se situent principalement dans les plis articulaires.(35, 38)

L'urticaire est une autre maladie inflammatoire dermatologique, touchant principalement les adultes, au cours de laquelle des plaques prurigineuses apparaissent.(35) Dans certains cas, l'origine de l'urticaire est allergique et survient en réaction à des substances telles que des aliments, des médicaments ou des aéroallergènes.

La migraine est caractérisée par des maux de tête, qui dans certains cas, sont déclenchés par l'exposition à divers allergènes. Les manifestations peuvent varier selon l'âge des individus, les enfants pouvant présenter des « équivalents migraineux » tels que des crises de douleurs abdominales, des vomissements ou des vertiges.(35)

Le concept de la « marche atopique » a été défini pour décrire le développement ou les manifestations des conditions atopiques.(29, 39, 40) La première étape impliquerait l'apparition de la dermatite atopique, suivie de la rhinite allergique et/ou de l'asthme. Cependant, cette progression a récemment été mise en doute, suivant l'absence d'association observée entre la dermatite atopique et les sibilances, rapportée dans une étude allemande.(41, 42) Il a donc été proposé que la dermatite atopique aurait son propre phénotype et serait associée à l'asthme, mais ne constituerait pas systématiquement la première étape de ce processus.(41-45) Solé et al. ont évalué la prévalence et la concomitance des conditions atopiques développées par un groupe d'enfants recrutés dans l'étude ISAAC.(46) Ils ont observé qu'environ 10% des enfants avaient la dermatite atopique, la rhinite allergique et l'asthme et que près de la moitié des enfants recrutés avaient l'asthme et la rhinite allergique uniquement. Ils ont aussi décrit que l'asthme semble plus sévère lorsque d'autres conditions atopiques sont présentes chez les enfants. Cependant, la séquence du développement des conditions atopiques chez l'enfant et la présence de conditions atopiques chez les parents n'ont pas été considérées dans cette étude.

La présence de rhinite est observée chez bon nombre de personnes asthmatiques (entre 46% et 100% d'entre elles, selon les études) et, dans une moindre mesure, l'asthme est aussi présent (entre 20% à 50%) chez des patients atteints de rhinite.(13, 47-49) Pour cette raison et suivant l'observation selon laquelle, le traitement de l'asthme aurait un impact sur la rhinite (et inversement) chez les patients présentant ces deux conditions, il a été proposé que l'asthme et la rhinite soient regroupés sous un même concept, soit celui des « voies respiratoires unifiées » (« united airways »).(47-51)

Les facteurs de risque sont relativement communs entre ces conditions atopiques et une revue de ceux-ci est présentée à la section 2.5.(49, 52, 53)

2.1.1 L'inflammation

L'inflammation est considérée comme une caractéristique centrale de l'asthme et énormément d'attention est portée sur les différentes cellules (lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques, macrophages, etc), médiateurs chimiques (cytokines, chémokines, leucotriènes, oxyde d'azote, etc.) et anticorps (en particulier, les IgE) intervenant dans la cascade inflammatoire.(13, 29) Les lymphocytes T « helper » (Th) sont d'intérêt dans le présent contexte en raison des deux sous-groupes qui ont été décrits et qui ont des profils de cytokines différents.

Les lymphocytes T « helper » de type 1 (Th1) produisent les interleukines 2 (IL-2) et l'interféron-gamma qui sont impliqués dans les mécanismes de défense cellulaires mis en route en réponse aux infections.(29) Ils sont principalement associés aux réponses immunitaires non-atopiques.

Les lymphocytes T « helper » de type 2 (Th2) sont associés aux réponses immunitaires atopiques. Ils produisent une série d'interleukines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 et IL-13) qui participent à la cascade inflammatoire en contribuant au recrutement des éosinophiles au niveau des voies respiratoires, en stimulant la différenciation des éosinophiles et des lymphocytes Th2, et en favorisant la production d'IgE par les lymphocytes B.(13, 36)

Dans des conditions normales, un équilibre devrait être maintenu entre les deux types de lymphocytes T, les cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1 inhibant la production de cytokines par les Th2, et vice versa.(33) Dans le cas de l'asthme, il est proposé qu'un dérèglement existerait dans le mécanisme de rétroaction, provoquant l'expression d'un phénotype Th2 chez les asthmatiques.(13, 52) L'origine de ce déséquilibre est de nature relativement spéculative et les différentes hypothèses sous-tendant la propension à développer des maladies atopiques seront détaillées à la section 2.6. Par ailleurs, en raison des multiples intervenants dans le processus d'inflammation, Busse et al. mettent en garde contre la tentation de classer l'asthme en tant que maladie inflammatoire uniquement de type Th2.(33)

2.2 Épidémiologie et fardeau de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique chez l'adulte

La prévalence mondiale de l'asthme serait d'environ 5% chez l'adulte et il est estimé que 130 millions d'individus seraient affectés par cette maladie.(36, 54) Un rapport américain publié en 1998 rapporte une augmentation de l'asthme auto-déclaré entre 1980 et 1994, passant de 3,1% à 5,4%.(16) Le taux de mortalité dans les pays occidentaux varierait entre 1 et 5 par 100 000 asthmatiques.(54)

Au Canada, l'asthme constitue l'une des maladies chroniques les plus courantes et a un impact considérable sur la qualité de vie, la morbidité, la productivité et l'utilisation des services de santé.(16) L'Enquête nationale sur la santé de la population (1996-1997) révèle que plus de 2,2 millions de Canadiens souffrent d'asthme diagnostiqué par un médecin (6,3% des adultes).(16) En 1990, il a été estimé que le coût total associé à l'asthme variait entre 504 et 648 millions de dollars.(16)

Au Québec, l'Enquête sociale et de santé conduite en 1998 indique que l'asthme constitue l'un des problèmes de santé les plus importants chez les Québécois, avec une prévalence globale de 5% (cette valeur inclut les enfants). Des prévalences de 5,6%, 4,5%, 3,6% et 5,7% ont été observées respectivement chez les 15-24 ans, les 25-44 ans, les 45-64 ans et les 65 ans et plus.(15) Cette enquête révèle également que la prévalence d'asthme a doublé comparativement aux dernières données disponibles recueillies en 1987.

La rhinite allergique est également une condition associée avec une morbidité substantielle, particulièrement lorsque non-traitée.(37, 55-57) La prévalence de rhinite allergique est susceptible d'être sous-estimée car elle demeure souvent non-diagnostiquée.(37) Mercer et al. décrivent qu'il ne s'agit pas d'une condition pour laquelle les patients vont se présenter chez le médecin et qui est habituellement diagnostiquée chez un patient souffrant déjà d'asthme, d'eczéma, d'urticaire ou d'allergies.(58) Diverses sources rapportent une proportion de sujets non-diagnostiqués variant entre 25% et 60%.(55) Une étude européenne rapporte une prévalence de rhinite allergique de 21% chez les adultes,(55) et globalement, il est estimé que la fièvre des foins toucherait approximativement 10% de la population occidentale.(37)

Selon l'Enquête sociale et de santé du Québec, 9,4% de la population québécoise souffrait de rhinite allergique en 1998.(15) Plus précisément, la prévalence était de 14,6%, 13,6%, 8,0% et 2,5% respectivement chez les 15-24 ans, les 25-44 ans, les 45-64 ans et les 65 ans et plus. Une augmentation de la prévalence est également observée depuis 1987, mais elle est moins importante que pour l'asthme et se concentre principalement chez les femmes.

La dermatite atopique est une affection touchant un grand nombre d'enfants et d'adultes, se manifestant principalement pendant l'enfance. La prévalence chez l'adulte serait de 2% à 3%.(59) Il est rapporté que parmi les adultes souffrant de dermatite atopique, 16,8% ont développé la maladie après l'adolescence.(38) La dermatite atopique n'est pas précisément investiguée dans l'Enquête sociale et de santé du Québec et est comprise parmi les « allergies ou affections cutanées ». La prévalence de celles-ci est de 9,1% au niveau québécois et est relativement constante parmi les divers groupes d'âge.(15)

2.3 Épidémiologie des conditions atopiques chez l'enfant

Au cours des dernières décennies, une incidence accrue d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique a été observée chez les enfants et ces conditions sont associées à un fardeau significatif en terme physique, social et économique.(60, 61) Une grande variété d'études et de données existe sur la prévalence des conditions atopiques chez l'enfant. Au cours de cette section, les données

canadiennes et québécoises seront présentées et les évidences internationales proviendront d'une vaste étude présentement menée dans de nombreux pays depuis 1991.(15-17, 62-66)

L'étude internationale ISAAC (« International Study of Asthma and Allergies in Childhood ») a été entreprise dans le but de 1) décrire la prévalence et la sévérité de l'asthme, de la rhinite et de la dermatite atopique, chez les enfants vivant dans différents milieux et d'effectuer des comparaisons entre les pays, 2) d'obtenir des mesures de base permettant d'évaluer les tendances futures en terme de prévalence et de sévérité pour ces maladies, et 3) de développer un réseau et une méthodologie permettant de poursuivre la recherche sur ces maladies en s'intéressant aux éléments liés à la génétique, à l'environnement, au style de vie et aux soins médicaux.(60) Lors de la première phase du programme, la participation s'est établie à 700 000 enfants de 156 centres de 56 pays.(62)

2.3.1 L'asthme

Selon l'étude ISAAC et pour les enfants de 6-7 ans, la prévalence d'asthme au cours de la phase I (données majoritairement recueillies en 1994-1995) variait entre 4,1% et 32,2% selon le pays. Pour la phase III (données recueillies majoritairement entre 2002-2003), la prévalence variait entre 2,8% et 37,6%. Au cours de la période moyenne de 7 ans séparant les deux phases de l'étude, la prévalence d'asthme a augmenté dans 25 centres, diminué dans 14 centres et a peu varié dans 27 centres. Un site canadien situé à Saskatoon a participé à l'étude ISAAC et a fourni des données pour les phases I et III chez 1255 enfants de 6-7 ans. La prévalence d'asthme était de 14,1% lors de la phase I et de 18,2% lors de la phase III, tenue 9 ans plus tard.(62)

Pour les enfants de 13-14 ans, la prévalence d'asthme variait entre 2,1% et 35,1% pour la phase I et entre 3,4% et 31,2% pour la phase III. Presque autant d'augmentations que de diminutions ont été observées entre les deux phases pour ce groupe d'âge.(62)

Le protocole de phase I d'ISAAC a également été implanté dans deux centres canadiens (Hamilton, ON et Saskatoon, SK) et a permis de distinguer des variations

entre les prévalences d'asthme obtenues pour les enfants de 6-7 ans (17,2% et 11,2%, respectivement, $p < 0,05$) et ceux de 13-14 ans (19,2% et 12,2%, $p < 0,05$).⁽¹⁷⁾

À partir de l'Enquête nationale sur la santé de la population (1996-1997), la prévalence d'asthme au Canada a été estimée à 8,2% chez les enfants de 4 ans et moins et à 12,2% chez les enfants de 5 à 9 ans.⁽¹⁶⁾ Le moment où est posé le premier diagnostic d'asthme est assez variable, mais au cours d'une étude conduite en Saskatchewan, 20,2% des enfants avaient reçu leur premier diagnostic avant l'âge d'un an et 67,4% avant 5 ans.⁽¹⁶⁾

L'Enquête sociale et de santé du Québec (1998) rapporte une prévalence de 6,6% chez les enfants de 0 à 14 ans.⁽¹⁵⁾ L'Enquête sociale et de santé auprès des enfants et des adolescents québécois a été menée en 1999 et a utilisé le questionnaire de l'étude ISAAC pour répertorier les symptômes d'asthme. La prévalence chez les enfants de 9 ans a été établie à 14,7%, soit 11,2% chez les filles et 18,2% chez les garçons.⁽⁶⁷⁾

Il est connu que la prévalence de l'asthme serait plus élevée chez les garçons que chez les filles et cette tendance s'inverserait à l'adolescence.⁽¹³⁾ Les explications incluent l'histoire naturelle de la maladie, des niveaux d'exposition environnementales ou une manifestation différentielle des symptômes selon le sexe. Le calibre des voies respiratoires des garçons serait plus petit que celui des filles, favorisant l'apparition plus rapide des symptômes chez ceux-ci.⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾ Un sous-diagnostic serait aussi plausible chez les filles. À partir d'une étude découlant d'ISAAC, Tollefsen et al. ont identifié que les filles de mères asthmatiques étaient plus sujettes à être diagnostiquées comme asthmatiques.⁽⁷²⁾

Par ailleurs, il importe de noter que les diverses définitions d'asthme existant peuvent influencer les résultats obtenus.⁽¹⁸⁾ Trois phénotypes distinctifs ont également été décrits, selon le moment d'apparition de sibilances, soit que les sibilances sont apparues avant l'âge de 3 ans et ont disparu avant l'âge de 6 ans (« early transient wheezers »), qu'elles sont apparues entre l'âge de 3 et 6 ans (« late wheezers ») ou qu'elles sont apparues avant l'âge de 3 ans et ont persisté après l'âge de 6 ans (« persistent wheezers »).^(18, 70) Ces deux derniers

phénotypes sont associés à des caractéristiques atopiques, contrairement aux « early transient wheezers », suggérant un pronostic différents pour ces enfants.(18, 29, 73)

2.3.2 La rhinite allergique

Peu de données, présentant beaucoup de variation, existent pour la prévalence de rhinite chez l'enfant. Dans environ 50% des cas, celle-ci est de nature allergique.(37) La prévalence estimée de fièvre des foins, parfois utilisée à titre de synonyme pour la rhinite allergique, varie entre 0,5% et 28% selon les pays.(60) Tel que mentionné précédemment, elle est souvent sous-diagnostiquée et les critères utilisés pour la définir peuvent être très variables.(37, 58, 60)

Selon l'étude ISAAC et pour les enfants de 6-7 ans, la prévalence de rhino-conjonctivite allergique au cours de la phase I variait entre 3,2% et 14,6%. Pour la phase III, la prévalence variait entre 2,2% et 24,2%. Lors de la période séparant les deux phases de l'étude, la prévalence de rhino-conjonctivite allergique a augmenté dans 44 centres, diminué dans 9 centres et a peu varié dans 13 centres. Pour le site de Saskatoon ayant fourni des données pour les phases I et III pour 1255 enfants de 6-7 ans, la prévalence de rhinite était de 8,2% lors de la phase I et de 10,8% lors de la phase III, 9 ans plus tard.(62)

Pour les enfants de 13-14 ans, la prévalence de rhinite variait entre 4,0% et 39,7% pour la phase I et entre 4,5% et 45,1% pour la phase III. Dans ce groupe d'âge et au cours de la période séparant les deux phases de l'étude, la prévalence de rhino-conjonctivite allergique a augmenté dans 48 centres, diminué dans 26 centres et a peu varié dans 32 centres.(62)

Les résultats de la phase I d'ISAAC en Ontario (Hamilton) et en Saskatchewan (Saskatoon) présentent des prévalences de rhinite au cours des 12 derniers mois de 28,6% et 22,6% ($p < 0,05$) pour les enfants de 6-7 ans respectivement, et de 45,8% et 33,8% ($p < 0,05$) pour les adolescents de 13-14 ans, respectivement.(17)

L'Enquête sociale et de santé du Québec (1998) rapporte une prévalence de rhinite allergique de 4,6% chez les enfants de 0 à 14 ans.(15) L'Enquête sociale et de santé

auprès des enfants et des adolescents québécois a été menée en 1999 et a utilisé le questionnaire de l'étude ISAAC pour répertorier les symptômes de rhinite allergique. La prévalence chez les enfants de 9 ans a été établie à 16,9%, soit 14,4% chez les filles et 19,2% chez les garçons.(67) La prévalence de rhino-conjonctivite était de 6,1% et celle de la fièvre des foins, de 9,7%.(67)

2.3.3 La dermatite atopique

La prévalence de dermatite atopique varie entre 1% et 20% selon les pays, la plus forte prévalence existant dans la partie nord de l'Europe.(38) Il semble que la dermatite atopique serait plus commune chez les enfants de générations plus récentes.(60) La dermatite atopique tend à se développer tôt dans la vie; chez la majorité des individus, elle apparaît dans les premiers 6 mois de vie et avant l'âge de 5 ans dans 45% et 85% des cas respectivement.(38) Environ 60% à 70% des enfants souffrant de dermatite atopique voient cette affection disparaître pendant l'adolescence.(59)

Selon l'étude ISAAC et pour les enfants de 6-7 ans, la prévalence de dermatite atopique au cours de la phase I variait entre 1,1% et 19,5%.(62) Pour la phase III, la prévalence variait entre 3,0% et 22,3%. Lors de la période séparant les deux phases de l'étude, la prévalence de dermatite atopique a augmenté dans 44 centres, diminué dans 8 centres et a peu varié dans 12 centres. Pour le site de Saskatoon, la prévalence chez les 1255 enfants de 6-7 ans recrutés était de 8,7% lors de la phase I et de 12,0% lors de la phase III, 9 ans plus tard.(62)

Pour les enfants de 13-14 ans, la prévalence de dermatite atopique variait entre 0,8% et 17,7% pour la phase I et entre 1,4% et 21,8% pour la phase III. Pour ce groupe d'âge et au cours de la période séparant les deux phases de l'étude, la prévalence de rhino-conjonctivite allergique a augmenté dans 47 centres, diminué dans 32 centres et a peu varié dans 26 centres.(62)

Les résultats de la phase I d'ISAAC en Ontario (Hamilton) et en Saskatchewan (Saskatoon) présentent des prévalences de dermatite atopique au cours des 12 derniers mois de 20,6% et 22,1% ($p>0,05$) pour les enfants de 6-7 ans

respectivement, et de 14,5% et 17,3% ($p>0,05$) pour les adolescents de 13-14 ans, respectivement.(17)

L'Enquête sociale et de santé du Québec (1998) rapporte une prévalence d'« allergies ou autres affections cutanées » de 8.9% chez les enfants de 0 à 14 ans.(15) L'Enquête sociale et de santé auprès des enfants et des adolescents québécois (1999) ne semble pas avoir évalué la prévalence de dermatite atopique chez les enfants de 9 ans.(66, 67)

2.3.4 Autres conditions atopiques

Très peu d'informations existent sur la prévalence d'autres conditions atopiques, telles que l'urticaire, le mal des transports et la migraine chez l'enfant. Le mal des transports fait partie des « équivalents migraineux » que peuvent présenter les enfants.(35) En raison des difficultés à caractériser ces conditions et du fait qu'elles sont principalement diagnostiquées chez l'adulte, elles ne seront pas traitées dans la présente thèse.

2.4 L'asthme pendant la grossesse

L'asthme est la condition respiratoire compliquant le plus fréquemment la grossesse, affectant entre 4 et 12% des femmes en âge de procréer.(9-12) L'asthme maternel a été associé à plusieurs complications chez la mère, telles que l'hypertension de grossesse, le diabète gestationnel, les hémorragies, les nausées et vomissements de grossesse et l'accouchement par césariennes.(9, 10, 14, 74) Les complications concernant l'enfant incluent le retard de croissance intra-utérin, la prématurité, le petit poids à la naissance, les malformations congénitales, l'hypoxie à la naissance, la mortinaissance et la mortalité périnatale.(10, 14, 74) Des absences d'association ont également été rapportées pour la majorité de ces issues, soulignant le fait que plusieurs des études s'intéressant à l'association entre l'asthme maternel et les complications chez la mère et son enfant peuvent être confondues par la prise de médicaments pour traiter l'asthme et/ou le contrôle et la sévérité de la maladie, qu'elles souffrent d'un manque de puissance statistique, ou varient en terme de critères d'inclusion.(10, 75)

Les lignes directrices actuelles indiquent que l'asthme pendant la grossesse devrait être traité aussi agressivement que lorsque la femme n'est pas enceinte.(11-13) Il est aussi admis que les issues de grossesse ne différeront pas substantiellement de celles obtenues chez la femme enceinte non-asthmatique si l'asthme est maîtrisé durant cette période.(10)

2.4.1 Contrôle et sévérité de l'asthme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur l'asthme est variable et il est rapporté que les changements observés lors d'une grossesse sont susceptibles de se reproduire lors de grossesses subséquentes.(14, 74, 76)

Environ le tiers des femmes asthmatiques voient leur maladie s'améliorer pendant la grossesse, un autre tiers se détériore et le dernier tiers conserve sensiblement le même niveau de contrôle et de sévérité.(9, 14) Il a été observé que l'asthme est plus susceptible de se détériorer chez les asthmatiques sévères, comparativement aux femmes souffrant d'un asthme léger.(9, 76) Les symptômes sont habituellement plus présents dans le second trimestre de la grossesse, tel que décrit dans une étude où un nombre accru d'exacerbations a été rapporté pendant le second trimestre de la grossesse.(9, 76, 77) Les symptômes tendent à s'améliorer au cours du troisième trimestre, particulièrement au cours des 4 dernières semaines de la grossesse.(74, 76) Par ailleurs, les exacerbations d'asthme sont peu courantes lors du travail et de l'accouchement.(77, 78)

Il est généralement admis que les risques potentiels associés au traitement sont moins néfastes pour la mère et son enfant que ceux engendrés par le non-contrôle de la maladie.(11-13) Le non-contrôle de l'asthme pendant la grossesse a été associé à la prééclampsie, la prématurité, le petit poids à la naissance et la mortalité périnatale,(77) et l'hypoxie maternelle résultant des exacerbations et du non-contrôle chronique de l'asthme peuvent engendrer de l'hypoxie au niveau foetal.(77, 79)

Les facteurs comportementaux pouvant intervenir dans le non-contrôle de l'asthme ne sont pas à négliger.(36) Plusieurs femmes enceintes craignent les effets que leurs médicaments anti-asthmatiques pourraient avoir sur leur enfant et se questionnent quant à la pertinence de poursuivre leur traitement.(80, 81) Ceci

pourrait expliquer l'observation selon laquelle une grande proportion des femmes asthmatiques ne prennent pas leurs traitements pour l'asthme de façon optimale pendant la grossesse.(82-84) Par ailleurs, des différences significatives ont aussi été rapportées quant à la prise en charge à l'urgence des femmes asthmatiques, selon qu'elles étaient enceintes ou non. Il a été observé que les femmes enceintes asthmatiques étaient moins nombreuses à être sous traitement avec des corticostéroïdes inhalés (CSI) et étaient moins susceptibles de quitter l'urgence avec un traitement systémique.(76)

Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) est souvent utilisé pour décrire la sévérité de l'asthme, mais ne constitue pas le meilleur moyen de mesurer la sévérité de la maladie une fois que le traitement anti-asthmatique a été débuté. Par ailleurs, Teeter et al. ont démontré que le VEMS n'était pas associée au score de symptômes asthmatiques.(85)

Cockroft décrit que le contrôle et la sévérité de l'asthme sont deux concepts très inter-reliés et souligne la difficulté à les évaluer indépendamment. Il propose que la sévérité de l'asthme est le mieux décrite par le niveau de traitement anti-asthmatique nécessaire pour obtenir le contrôle de la maladie.(86)

2.4.2 Traitement de l'asthme pendant la grossesse

Le traitement de la femme enceinte asthmatique ne diffère pas substantiellement de celui de la femme non-enceinte.(9) Il est généralement admis que les risques potentiels associés au traitement sont moins néfastes pour la mère et son enfant que ceux engendrés par le non-contrôle de la maladie.(11-13)

Un certain nombre de recommandations non-pharmacologiques sont mises de l'avant pour favoriser le contrôle de la maladie et incluent la réduction de l'exposition à des déclencheurs d'exacerbations présents dans l'environnement, tels que la fumée tabagique, les poils d'animaux, et les substances polluantes. L'éducation des patients a son importance, permettant d'enseigner à la patiente comment reconnaître le non-contrôle, de présenter les conséquences et préparer un plan d'action pour traiter adéquatement sa maladie.(78) Finalement, il est recommandé de procéder à un suivi étroit de l'asthme chez les femmes enceintes de façon à

intervenir rapidement en cas de diminution du niveau de contrôle de la maladie.(9, 13, 78)

La pathophysiologie de l'asthme implique deux grands concepts, soit la bronchoconstriction et l'inflammation pour lesquels deux catégories de médicaments sont utilisées. Les traitements ne permettent pas de guérir le patient, mais visent à contrôler sa maladie. L'objectif du traitement est donc de permettre au patient de vaquer à ses occupations habituelles, incluant les activités physiques, éviter les éveils nocturnes dus à l'asthme ainsi que les exacerbations d'asthme, et minimiser les effets indésirables immédiats et futurs des médicaments.(12, 36)

La première catégorie de médicaments couramment utilisée est celles des bronchodilatateurs. Cette catégorie implique 3 classes de médicaments, soit les β_2 -agonistes à courte durée d'action (SABA), les β_2 -agonistes à longue durée d'action (LABA), et la théophylline. Les SABA provoquent une bronchodilatation rapide des voies respiratoires. Une utilisation excessive de ces médicaments constitue le reflet d'un contrôle inadéquat de l'asthme.(13) Ces médicaments sont reconnus pour leur bon profil d'innocuité chez la femme enceinte et le médicament de choix utilisé est le salbutamol en raison de la longue expérience existant pour cette molécule.(11, 13, 78) La seconde classe de bronchodilatateurs, les LABA, ont récemment été mis sur le marché et, comme leur nom l'indique, procurent une bronchodilatation de plus longue durée. Cependant, bien que peu de données sont disponibles quant à leur utilisation chez les femmes enceintes,(11, 78) les lignes directrices américaines publiées récemment indiquent que le profil d'innocuité similaire à celui du salbutamol pourrait être attendu pour cette classe de médicaments.(13) La théophylline est un agent bronchodilatateur efficace, mais sa petite fenêtre thérapeutique et son plus grand potentiel d'effets indésirables rend son utilisation plus difficile.(10, 36)

La seconde catégorie implique les médicaments anti-inflammatoires qui, comme leur nom l'indique, visent à réduire l'inflammation. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont considérés comme la pierre angulaire du traitement de l'asthme.(10, 36, 78) Leur mode d'administration, par inhalation, réduit le potentiel de ces médicaments à générer des effets systémiques. Le médicament de choix est le budésonide, car il s'agit du CSI pour lequel il existe le plus de données d'innocuité en grossesse et il

est le seul à avoir obtenu la classe B auprès de la « US Food and Drug Administration » (FDA).(10, 13) Nous avons récemment fait la recension des publications traitant de l'utilisation des CSI chez les femmes enceintes asthmatiques et avons constitué un bilan des évidences supportant l'innocuité de ces médicaments, en plus d'identifier les difficultés méthodologiques, en particulier le manque de puissance statistique et la présence potentielle de biais de confusion, inhérentes aux études présentement disponibles dans la littérature.(75) Le cromolyn a un bon profil d'innocuité, mais son efficacité serait moins grande que celle des CSI.(10) Aucune étude n'a été publiée sur l'innocuité du nédocromil pendant la grossesse, mais tout comme le cromolyn, il a obtenu la classe B auprès de la FDA sur la base d'études effectuées sur le modèle animal.(87) Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRA) sont également utilisés pour réduire l'inflammation et bien que certains de ces médicaments aient obtenu la classe B auprès de la FDA, peu de données existent à leur sujet quant à leur utilisation pendant la grossesse.(10, 87) Enfin, les corticostéroïdes par voie orale sont utilisés de manière ponctuelle pour réduire l'inflammation,(36) mais leurs effets tératogènes sont à considérer lorsque l'utilisation de ces médicaments est envisagée pendant la grossesse.(78)

En somme, le traitement de l'asthme s'effectue en paliers, entre lesquels une évaluation du contrôle de la maladie est effectuée. Les étapes chez l'adulte et décrites dans les dernières lignes directrices canadiennes et américaines à avoir été publiées (13, 88, 89) suivent les recommandations suivantes :

- 1) Les SABA sont utilisés pour traiter l'asthme intermittent;
- 2) Pour l'asthme persistant, de faibles doses de CSI sont ajoutées (l'alternative inclut les LTRA, le cromolyn, le nédocromil ou la théophylline);
- 3) Des doses modérées de CSI sont utilisées ou un LABA est ajouté aux faibles doses de CSI (l'alternative inclut l'ajout de LTRA ou de théophylline aux faibles doses de ICS);
- 4) Un LABA est ajouté aux doses modérées de CSI (l'alternative inclut l'ajout de LTRA ou de théophylline aux doses modérées de CSI);
- 5) De hautes doses de CSI et un LABA sont utilisés (et l'omalizumab peut être considéré pour les patients ayant des allergies);

- 6) De hautes doses de CSI, un LABA et les corticostéroïdes oraux sont utilisés (et l'omalizumab peut être considéré pour les patients ayant des allergies).

À noter que l'omalizumab n'était pas commercialisé au Canada au moment de la mise à jour des recommandations de prise en charge de l'asthme chez l'adulte en 2003 et n'est pas inclus dans l'algorithme de traitement.(88) Les lignes directrices américaines récentes, publiées spécifiquement pour la grossesse reprennent les lignes directrices publiées pour l'adulte, à l'exception du nédocromil et de l'omalizumab qui ne figurent pas dans les alternatives de traitement.(89)

2.5 Facteurs de risque associés à l'incidence et à la prévalence d'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant

L'asthme et l'atopie sont reconnus pour leur présence dominante dans certaines familles et les explications combinent la prédisposition génétique et/ou l'environnement commun de l'enfant et de ses frères et sœurs.

Une multitude de facteurs de risque potentiellement associés au développement de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique, a été étudiée et est rapportée dans une abondante littérature. À titre d'exemple, selon Tattersfield et al. environ 6000 articles sur l'asthme sont publiés chaque année.(36) Les prochaines sous-sections se veulent une revue des évidences présentes quant aux déterminants avérés et potentiels pour ces conditions atopiques.

À noter que toutes les associations décrites et les mesures d'association rapportées dans cette section sont statistiquement significatives; dans le cas contraire, une mention en sera faite.

2.5.1 L'asthme maternel : avant et pendant la grossesse

L'histoire d'asthme chez la mère est l'un des facteurs de risque les plus connus pour l'asthme des enfants et a été considérablement étudié. Les mesures d'association ajustées obtenues pour le risque d'asthme chez l'enfant, varient entre 2.2 et 9.7, lorsque les mères ayant une histoire d'asthme sont comparées à celles n'en ayant pas.(19, 20, 22, 68, 71, 90-100) Certains articles ont rapporté des effets non-statistiquement significatifs sur le risque d'asthme variant de 0.5 à 4.1.(20, 101-103)

Raby et al. ont étudié le risque d'asthme parmi les enfants de parents ayant rapporté une histoire d'atopie ; l'histoire d'asthme maternel est demeuré un déterminant significatif de l'incidence d'asthme, avec un « hazard ratio » ajusté (aHR) de 3.2 (IC95% :1.2-8.3).(104)

Quant aux associations entre l'histoire d'asthme maternel et le risque de sibilances, les risques relatifs ajustés (aRRs) varient entre 2.5 et 4.1.(70, 92, 95, 105, 106) Une étude a aussi rapporté une association avec les sibilances non-atopiques chez l'enfant.(107)

Par ailleurs, l'asthme maternel a aussi été associé à la sensibilisation allergique transitoire,(94) mais pas statistiquement significativement à la sensibilisation allergique à 4 ans (rapport de cote ou « odds ratio » ajusté (aOR) : 1.2 (IC95% : 0.9-1.7)).(108)

Les études impliquant ce déterminant important ont donc considéré la survenue d'un diagnostic d'asthme à n'importe quel moment de la vie de la mère. À ce jour et à notre connaissance, très peu d'études se sont spécifiquement intéressées à l'asthme de la mère pendant la grossesse et à son niveau de contrôle et de sévérité en association avec l'incidence de maladies atopiques chez l'enfant.

Au cours d'une étude des infections respiratoires de la mère pendant la grossesse et de l'incidence d'asthme chez l'enfant, Hughes et al. ont considéré l'utilisation de médicaments anti-asthmiques pendant la grossesse à titre de proxy pour l'asthme actif de la mère pendant la grossesse (mesuré comme présent ou absent). (109) Un OR ajusté de 2.0, non-statistiquement significatif, a été obtenu pour cette variable.

Un résumé de communication datant de 2003 a présenté une association potentielle entre l'utilisation de doses faibles à modérées de béclométhasone chez des femmes enceintes asthmatiques et le développement d'atopie.(110) Une fréquence plus élevée de symptômes atopiques a été rapportée chez 25 enfants à l'âge de 12 mois (97%), nés de mères asthmatiques ayant reçu de la béclométhasone, comparativement à 36 enfants du même âge (56%), dont la mère n'avait reçu aucun

traitement pendant la grossesse. Cependant, le résumé ne fournit aucune information sur le contrôle et la sévérité de l'asthme des mères, ni sur leurs symptômes pendant la grossesse. De plus, les résultats ne semblent pas avoir été ajustés pour l'utilisation d'autres médicaments anti-asthmatiques ou pour d'autres variables potentiellement confondantes. Par conséquent, les incidences élevées de symptômes atopiques chez les enfants doivent être considérés avec précaution.

2.5.2 Autres facteurs de risque familiaux liés à l'asthme et à l'atopie

Les autres conditions atopiques de la mère ont aussi été associées à des risques accrus d'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant. Lorsque considérées de façon globale, les maladies allergiques de la mère ont été associées à des augmentations du risque d'asthme (aOR :1,52 à 5,13),(99, 111-114) de rhinite allergique ou de fièvre des foins (aHR : 1,89 et aOR : 4,46) (112, 115) et de dermatite atopique chez l'enfant (aHR: 1,31).(112)

Parmi les enfants dont la mère souffrait de rhinite allergique ou de fièvre de foins, une grande variété de résultats ont été rapportés, soit une réduction du risque d'asthme (aOR:0.4),(109) un risque accru d'asthme (aOR :1,09 à 1,85) (68, 92, 97), de rhinite allergique (aOR :1,53) (116) et de dermatite atopique chez l'enfant (aRR : 1,45 à la limite de la signification statistique).(117) D'autres allergies maternelles, telles que les allergies alimentaires, à *Alternaria* et autres allergies nasales et cutanées, ont été associées à des augmentations du risque d'asthme (aOR : 1,3) et de rhinite allergique chez l'enfant (aOR : 2,24 et 3,07).(96, 116, 118)

Enfin, la présence de dermatite atopique chez la mère a aussi été associée à un risque accru d'asthme (aOR :1,80) (98) et de dermatite atopique (aRR :2,42) chez l'enfant.(117) Des résultats non-statistiquement significatifs ont aussi été rapportés dans un certain nombre d'études.(98, 109, 115)

L'histoire d'asthme paternel a été associée à une augmentation du risque d'asthme ou de sibilances chez l'enfant (aOR variant de 1,9 à 5,3),(19, 20, 91, 92, 96-98, 103, 119-121) et de dermatite atopique (aRR :2,7) (117) D'autres résultats non-statistiquement significatifs ont également été rapportés.(20, 94, 100)

Contrairement à l'asthme maternel, l'asthme paternel a été associé à la sensibilisation allergique à 4 ans,(108) mais pas statistiquement significativement à la sensibilisation allergique transitoire (aOR : 1.4 IC95%: 0.6-3.0).(94)

Les résultats présentés dans la littérature semblent indiquer que l'impact de l'asthme paternel sur le risque d'asthme chez l'enfant serait moins grand que celui de l'asthme maternel. Cependant, la contribution génétique du père à la sévérité de l'asthme de l'enfant, par un mécanisme d'hyper-réactivité bronchique, a récemment été suggérée.(122)

Par ailleurs, à partir d'une étude découlant de l'étude ISAAC, Tollefsen et al. ont décrit que les facteurs héréditaires avaient une influence sur le risque d'asthme, mais que le lien était plus fort entre les enfants et les parents du même sexe.(72) Dans la même veine, d'autres études supportent également l'implication de l'hérédité dans le développement (101, 102, 123) et la sévérité (124) de l'asthme persistant chez l'enfant.

Dans le cas des autres conditions atopiques présentes chez le père, les maladies allergiques paternelles, prises en général, ont été associées au risque d'asthme (aHR : 1,29 et aOR :1,58),(112, 114) et de dermatite atopique chez l'enfant (aHR :1,27).(112) Plus précisément, la fièvre des foins ou la rhinite allergique chez le père ont été associées à un risque accru d'asthme et de sibilances (aOR : 1,45 à 1,96) (92, 97, 98) et de rhinite allergique chez l'enfant (aOR : 2,85).(116) Cette condition n'a cependant pas été associée de façon statistiquement significative au risque de dermatite atopique.(117) Par ailleurs, une étude a rapporté une association non-statistiquement significative entre la dermatite atopique paternelle et le risque d'asthme chez l'enfant.(98)

Un certain nombre d'études se sont intéressées à l'histoire parentale des conditions atopiques en lien avec le risque de ces mêmes conditions chez l'enfant. Les mesures d'association rapportées pour l'asthme parental et l'asthme ou les sibilances chez l'enfant varient entre 1,42 et 12,15,(19, 102, 119, 120, 123, 125-128) tandis que celles pour l'histoire d'allergies et d'atopie chez les parents et le risque d'asthme ou de sibilances chez l'enfant vont de 1,78 à 5,11.(102, 120, 129) Le

risque d'asthme et de rhinite allergique à quatre ans est environ trois fois plus élevé chez les enfants des parents ayant de la rhinite allergique et/ou de l'asthme.(101)

La dermatite atopique et la rhinite allergique chez les parents ont été associées à la présence de dermatite atopique chez leurs enfants (aOR respectivement de 1,94 à 3,15 et 1,22 à 1,46).(41, 128) Illi et al. ont identifié une association visible à deux ans et non à sept ans.(41) Ces conditions prises individuellement ont aussi été associées à l'asthme ou aux sibilances chez l'enfant (aOR : 1,09 à 2,6 pour la dermatite atopique parentale et 1,10 pour la rhinite allergique parentale).(128, 130)

Par ailleurs, la fièvre des foins présente chez les parents a été associée à un effet protecteur du risque d'atopie chez l'enfant. Dans une étude comparant les enfants vivant et ne vivant pas sur une ferme, un OR ajusté de 0.61 (95%CI :0.42-0.88) a été rapporté par Remes et al.(131) Mis à part les effets protecteurs associés aux endotoxines présentes dans ce milieu, cette étude permet de souligner l'implication potentielle d'un biais de sélection favorisant l'élimination, parmi les travailleurs de la ferme, de personnes ayant la propension à développer des symptômes atopiques. Bien que dans cette étude, le fait d'avoir quitté l'exploitation de la ferme dû aux allergies avait été investigué au cours des analyses et ne s'est pas révélé une variable statistiquement significative, il est proposé que les personnes ayant la propension à développer des symptômes atopiques choisiraient d'autres métiers où leurs symptômes seraient moins présents, générant ce que les auteurs décrivent comme le «healthy farmer effect ». Par conséquent, les enfants habitant sur une ferme pourraient, au départ, avoir des dispositions génétiques réduisant leur propension à développer des maladies atopiques.

À noter qu'une étude a analysé le lien entre l'asthme ou les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) chez la mère et le père et les sibilances de l'enfant. Selon que les sibilances étaient transitoires, persistantes ou étaient apparues plus tardivement, le risque associé à l'asthme ou la MPOC maternel variait entre 1,77 et 3,27 et celui associé à l'asthme ou la MPOC paternel, entre 1,70 et 1,97.(92)

L'histoire d'asthme chez la fratrie, c'est-à-dire chez les frères et sœurs, a été majoritairement associée à une augmentation du risque d'asthme et de sibilances

chez l'enfant (aOR : 1,96 à 4,64).(19, 20, 68, 91, 102, 107, 121, 124, 126, 127, 132)
 Quelques études ont rapporté de faibles réductions statistiquement significatives du risque d'asthme (aOR : 0.8 à 0.9).(68, 133)

Enfin, de nombreuses études ont rapporté des associations statistiquement significatives entre l'histoire familiale d'asthme ou d'atopie en association avec l'asthme, les sibilances et la sensibilisation allergique de l'enfant.(102, 105, 123, 124, 132, 134-141)

2.5.3 Impact de l'exposition à la fumée secondaire

Le tabagisme chez la mère pendant la grossesse a été associé à de nombreux effets sur la santé des enfants et est un facteur de risque reconnu pour l'asthme chez ceux-ci.(18, 21, 142, 143)

En plus d'avoir été associée à des effets négatifs sur la croissance du fœtus,(21) l'exposition prénatale à la fumée de cigarette a également été associée à une diminution de la fonction pulmonaire chez le nouveau-né et chez l'enfant (135, 144) et au développement de sibilances et d'asthme chez l'enfant, particulièrement dans les premières années de la vie.(18, 136, 145-148) Les effets du tabagisme maternel pendant la grossesse seraient également indépendants de ceux d'une exposition postnatale et il a été proposé que le risque observé pour l'exposition prénatale pourrait refléter les dommages structuraux ou fonctionnels causés aux poumons de l'enfant.(135, 145, 149) L'effet de la cigarette sur le développement des poumons de l'enfant pourrait également être potentialisé par une fonction pulmonaire déjà fragilisée due à sa prédisposition génétique.(21, 102, 136, 150, 151)

Plusieurs études s'intéressant au développement de l'asthme chez l'enfant rapportent des mesures d'association pour la cigarette, ajustées, variant entre 1.1 et 3.8.(20, 90, 94, 102, 115, 119, 123, 125, 127, 132, 136, 146, 147, 149) D'autres études ont aussi rapporté des mesures d'association non-significatives variant entre 0.8 et 6.9.(19, 20, 102, 109, 113, 126, 152, 153)

Une étude de prévalence, découlant de l'étude ISAAC, a identifié un effet différent du tabagisme pendant la grossesse sur le développement de l'asthme chez l'enfant

selon la prématurité, le risque d'asthme étant statistiquement significatif chez les prématurés (aOR: 1.44) et non chez les enfants à terme (aOR: 1.1).(154) Cependant, il convient de présenter une autre étude ayant adressé la question de façon plus précise en raison de sa complexité sous-jacente.(146) Jaakkola et Gissler proposent l'illustration suivante de la problématique : le tabagisme maternel peut réduire la durée de la grossesse et a été associé à l'altération de la croissance de l'enfant. Une grossesse de durée réduite perturbe également le développement optimal du fœtus. Nonobstant leurs inter-relations, le tabagisme de la mère pendant la grossesse, la prématurité et le retard de croissance peuvent aussi être indépendamment associés à l'incidence d'asthme ou agir en tant de variables modificatrices de l'effet de ces autres facteurs. Par conséquent, les auteurs de cette étude de cohorte se sont intéressés à distinguer les effets de ces déterminants et à évaluer si la prématurité et le retard de croissance figurent sur le chemin causal entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant. Ils concluent que le tabagisme maternel pendant la grossesse est associé de façon significative au risque d'asthme chez l'enfant au cours de ses sept premières années de vie (aOR:1.27 IC95%: 1.13-1.43) et que ce risque n'était que faiblement influencé par le petit poids à la naissance, la prématurité ou le faible poids pour l'âge gestationnel, indiquant une faible contribution de ces déterminants à l'association étudiée. En accord avec la littérature, le risque de petit poids à la naissance, de prématurité et de faible poids pour l'âge gestationnel est accru, de façon significative et distincte, chez les nouveau-nés de mères fumant pendant la grossesse. La prématurité (aOR:1.64 ; IC95%: 1.38-1.95) et le petit poids à la naissance (aOR:1.83 ; IC95%: 1.50-2.24), mais pas le faible poids pour l'âge gestationnel (aOR:0.92 ; IC95%: 0.66-1.30), étaient statistiquement significativement associés au risque d'asthme chez l'enfant.(146) Ces derniers seront abordés plus en détail à la section 2.5.5.

Un risque accru de sibilances a été également rapporté chez les enfants dont la mère avait fumé pendant la grossesse (aRRs : 1.1 à 4.9), que celui-ci soit transitoire ou persistant.(70, 92, 119, 128, 136, 137, 147, 149, 155-158)

Pour ce qui est de l'association entre le tabagisme chez la mère pendant la grossesse et d'autres manifestations atopiques chez l'enfant, tels que la

sensibilisation allergique, la rhinite et la dermatite atopique, il existe peu de littérature rapportant des liens statistiquement significatifs.(70, 108, 112, 115, 117, 143, 149, 152, 156, 159) Illi et al. ont rapporté un risque deux fois plus élevé de sensibilisation allergique transitoire chez les enfants dont la mère avant fumé pendant la grossesse.(94) Une tendance vers un effet protecteur du tabagisme maternel pendant la grossesse a aussi été rapporté pour le risque de fièvre des foins (aOR: 0.89)(149) et pour la dermatite atopique (aOR :0.87).(128)

Une étude a récemment investigué l'impact transgénérationnel de l'exposition à la fumée de cigarette in utero, en observant 3 générations subséquentes de femmes.(151) Le tabagisme chez la grand-mère, pendant la grossesse au terme de laquelle elle a donné naissance à la mère de l'enfant à l'étude, a été associé au risque d'asthme chez son petit-enfant, i.e. l'enfant à l'étude – aOR : 2.1. Lorsque le tabagisme chez la grand-mère et la mère de l'enfant étaient étudié simultanément, le risque d'asthme chez l'enfant était plus important lorsque la grand-mère et la mère avaient fumé pendant leurs grossesses respectives, comparativement aux enfants dont la mère et la grand-mère n'avaient pas fumé (aOR :2.6). Le risque n'était pas statistiquement significatif pour les enfants dont la mère ou la grand-mère avait fumé pendant la grossesse.

Quelques études ont également investigué le tabagisme chez le père au moment où la mère était enceinte et ne rapportent pas d'effets statistiquement significatifs sur le risque d'asthme ou de sibilances.(20, 125, 136, 140, 156, 157)

L'exposition à la fumée secondaire après la naissance de l'enfant est aussi reconnu comme étant un facteur de risque pour le développement d'asthme et de sibilances chez l'enfant.(18, 21, 53, 160) Prises individuellement, certaines études concluent à des augmentations du risque d'asthme,(19, 119, 121, 133, 136, 158, 161, 162) mais plusieurs d'entre-elles rapportent des mesures d'association à la limite de la signification statistique, particulièrement pour l'asthme.(65, 67, 98, 121, 130, 136, 141, 147, 149, 152, 163, 164) La majorité de ces études fait appel à de l'information rapportée par les parents pour ce qui est de l'exposition à la fumée secondaire et le potentiel de sous-estimation de l'effet de cette exposition a été souligné.(133) À la suite d'une méta-analyse, le tabagisme chez l'un ou l'autre des parents a cependant

été associé à une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant (aOR: 1.37 ; IC95%: 1.15-1.64).(156) Une seule association statistiquement significative a été rapportée pour l'effet du tabagisme prénatal ou postnatal sur le risque de dermatite atopique (aOR: 0.7).(152)

Le nombre de fumeurs présents dans la résidence des enfants a aussi été associé à une augmentation du risque d'asthme ou de sibilances. Ehrlich et al. ont observé que le ratio cotinine/créatinine obtenu pour les enfants participant à leur étude était corrélé avec le nombre de fumeurs présents dans la résidence.(119) Cependant, lorsque cette variable était introduite dans le modèle de régression, en remplacement du nombre de fumeurs, cette variable n'était pas statistiquement significative.

Le tabagisme chez l'enfant a également été associé au développement de l'asthme. Dans une étude californienne où les enfants étaient recrutés entre la 4^e et la 7^e année, Gilliland et al. ont démontré un risque quatre fois plus élevé d'asthme chez les enfants fumant au moins 300 cigarettes par année, comparativement aux enfants non-fumeurs.(165)

2.5.4 Facteurs de risque liés à la grossesse

Le jeune âge de la mère lors de la grossesse est souvent perçu comme un facteur de risque de maladies atopiques chez l'enfant et est inclus à titre de déterminant dans plusieurs études.(68, 90, 92, 101, 108, 113, 117, 126-128, 158, 166-168) De fait, l'une des 14 études répertoriées, la seule réalisée au Québec, a rapporté un OR de 3,5 statistiquement significatif du risque d'asthme lorsque les mères de 20 ans ou moins étaient comparées à celles de plus de 30 ans.(166) Par contre, deux études ont respectivement démontré un risque augmentant de 1% et 4% par année additionnelle chez la mère.(68, 168) Comparativement aux mères de moins de 25 ans, des augmentations statistiquement significatives du risque de dermatite atopique (aOR : 1.3 à 1.5) ont été rapportées chez les mères plus âgées.(128)

L'âge du début des menstruations chez la mère a aussi été investigué dans quelques études. L'une d'elles n'a pas démontré d'association statistiquement significative du risque d'asthme, de fièvre des foins, d'eczéma et l'atopie chez les

enfants.(169) Dans une autre étude, des augmentations du risque d'atopie, variant entre 40% et 58%, ont été décrites chez les filles adultes, nées de mères dont les menstruations avaient débuté avant l'âge de 16 ans.(170)

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le BMI de la mère avant la grossesse et le risque d'asthme. La valeur limite retenue variait selon les études, un faible gain de poids pendant la grossesse a aussi été associé à une augmentation du risque d'asthme. Dans une étude, le OR était de 3,4 pour un gain de poids de moins de 20 lbs,(90) tandis qu'une autre étude a rapporté des augmentations de risque non-statistiquement significatives pour des gains de poids de moins de 9 kg et de plus de 15 kg pendant la grossesse.(171)

La présence d'hypertension chez la mère avant ou pendant la grossesse a été associée à une augmentation du risque d'asthme (68, 135) et de sibilances chez l'enfant.(171) Le diabète a été presque statistiquement significativement associé au développement de sibilances chez l'enfant.(171) Aucune étude investiguant le lien entre l'hypertension ou le diabète et le développement de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant n'a été identifiée.

De nombreuses études ont rapporté des augmentations du risque d'asthme chez les enfants dont la mère a développé des infections pendant la grossesse.(21, 23, 109, 111, 171, 172) Certaines ont précisé le moment des infections et il semble que l'impact sur le risque d'asthme soit deux fois plus grand lorsque l'infection survient au cours du premier trimestre de grossesse.(109, 111) D'autres études ont précisé le type d'infection, soient des infections associées à de la fièvre (aOR: 1.7 à 2,16),(111, 172) infections des voies respiratoires (aOR: 1.9),(109) ou vaginites (aOR: 1.4).(111) McKeever et al. rapportent également des augmentations du risque de dermatite atopique (aHR :1,07 à 1,16) et de fièvre des foins (aHR :1,19 à 1,34) tendant à être associées avec un nombre croissant d'infections chez la mère pendant la grossesse.(23)

Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse a aussi été associée à une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant (aOR : 1,19 à 1,8).(23, 173) Les hypothèses explicatives incluent l'altération de la colonisation bactérienne du tract

digestif de l'enfant lors de l'accouchement due à une perturbation de la flore vaginale, ou que cette utilisation représente un marqueur de comportements maternels qui augmenterait le potentiel de diagnostic de la part de son médecin.(23, 173) McKeever et al. rapportent également un accroissement du risque de dermatite atopique (aHR : 1,12) avec plus de deux prescriptions d'antibiotiques pendant la grossesse et des augmentations du risque de fièvre des foies chez l'enfant associées avec deux (aHR : 1,50) et plus de deux (aHR : 1,43) prescriptions d'antibiotiques pendant la grossesse.(23)

L'absence de soins prénataux, i.e. absence de suivi médical pendant la grossesse ou utilisé à titre de proxy pour l'accès aux soins, a été associé à un important risque d'asthme chez l'enfant (aOR:4.7).(90)

Les complications de la grossesse, du travail et de l'accouchement ont été étudiées en tant que facteurs de risque pour le développement de l'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant. Lorsque prises en groupe, elles ont été associées, dans certaines études, à une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant (aOR entre 1,1 et 2,0).(68, 101, 113, 174, 175) Nafstad et al. rapportent également plusieurs associations (aOR : 1,43 à 2,33) entre diverses complications de grossesse et le risque d'asthme chez l'enfant.(175) À notre connaissance, aucune association statistiquement significative n'a été rapportée avec la dermatite atopique et la rhinite allergique.(176)

Lorsque comparé à l'accouchement vaginal, l'accouchement par césarienne a été associé au risque d'asthme et de rhinite allergique chez l'enfant (aOR:1.4 à 1.7).(113, 177) Cependant, plusieurs études n'ont pas obtenu d'association statistiquement significative,(90, 101, 108, 168, 173, 176, 178) ni même lorsque le type de césarienne, i.e élective ou d'urgence, a été investigué.(168, 174) Aucune association statistiquement significative n'a été rapportée entre l'accouchement par césarienne et le risque de dermatite atopique,(176, 177) le risque de sibilances,(171) ou l'atopie.(178)

L'association entre l'allaitement de l'enfant et son risque de développer des conditions atopiques n'est pas très claire.(21, 52) Certaines études rapportent un

effet protecteur sur le risque d'asthme et de sibilances, avec des mesures d'association ajustées variant de 0,6 à 0,9.(92, 114, 121, 128, 158, 162, 166, 179, 180). L'effet opposé a également été observé avec des mesures d'association de 1,6 à 2,4,(22, 139, 140, 166) allant même jusqu'à 5,7 et 8,7 chez les enfants de mères asthmatiques.(103, 181) L'allaitement a aussi été associé à une augmentation du risque de dermatite atopique.(128, 182) Il semble que l'effet de l'allaitement pourrait varier selon la prédisposition de l'enfant à développer l'asthme ou la dermatite atopique (181, 182) ou selon le phénotype asthmatique.(92, 180) Cependant, cette interaction n'a pas été rapportée de façon consistante.(22) D'autres études n'ont pas rapporté d'effet statistiquement significatif, que ce soit sur le risque d'asthme,(91, 92, 115, 126, 130, 174, 183) de rhinite,(115) ou de dermatite atopique.(115)

En somme, il s'agit d'une exposition difficile à caractériser et les critères très variés utilisés pour définir l'allaitement, les formulations évaluées et la durée dans les différentes études pourraient avoir un effet considérable sur les mesures d'associations et les conclusions obtenues.(179, 184) Au terme d'une revue systématique Cochrane, Kramer et al. soulignent les bénéfices de santé retirés par les enfants allaités pendant au moins six mois comparativement à ceux ayant débuté un allaitement de type mixte à l'âge de trois ou quatre mois.(184) Deux méta-analyses publiées par Gdalevich et al. ont rapporté que pour le risque d'asthme, les OR étaient respectivement de 0,52 (IC95% : 0,35-0,79) et 0,99 (IC95% : 0,48-2,03) pour les enfants avec et sans histoire familiale d'atopie.(185) Pour le risque de dermatite atopique, les OR étaient de 0,58 (IC95% :0,41-0,92) et de 1,43 (IC95% :0,72-2,86). (186) Enfin, le même groupe a publié une dernière méta-analyse traitant de l'association entre l'allaitement et le risque de rhinite allergique chez l'enfant et a rapporté un risque protecteur similaire et à la limite de la signification statistique (OR :0,74 IC95% : 0,54-1,01) chez les enfants avec et sans histoire familiale d'atopie.(187)

Le lien entre le rang de l'enfant dans la famille et la présence de conditions atopiques chez l'enfant a été considérablement étudié, tout comme la parité de la mère, un autre indicateur du rang de l'enfant. En 1989, Stratchan écrit que la présence de frères et sœurs plus âgés semble protéger les enfants contre le

développement subséquent de fièvre de foins, potentiellement médiée par les infections.(188)

McKeever et al. indiquent que les évidences d'un lien avec la fratrie semblent plus clairement exister pour le développement de la fièvre des foins et de la dermatite atopique. Au cours de leur étude menée auprès de 29 238 enfants répertoriés dans la banque de données britannique GPRD (« General Practitioners Research Database »), ils ont évalué l'effet du nombre croissant de frères et sœurs sur l'incidence d'asthme, de fièvre des foins et de dermatite atopique.(112) Bien que les associations isolées ne permettent pas de conclure à un effet « dose-réponse » malgré la présence d'une certaine tendance, le nombre de frères et sœurs plus âgés a été associé à une augmentation du risque d'asthme (cHR : 1,13 à 1,18) et à un effet protecteur sur le risque de fièvre des foins (cHR : 0,67 à 0,82) et de dermatite atopique (cHR : 0,70 à 0,89). Les analyses de l'incidence d'asthme ont également été effectuées chez des sous-groupes d'enfants de moins de 2,1 ans et de 2,1 ans et plus. Leurs résultats démontrent un profil de risque d'asthme différent selon l'âge des enfants, un risque accru existant pour les enfants plus jeunes (cHR : 1,30 à 1,42) et un effet protecteur chez les plus vieux (cHR : 0,66 à 0,90). La présence de frères et sœurs plus jeunes n'a pas été associée au développement des conditions atopiques étudiées et selon les auteurs, l'ajustement pour les variables confondantes n'a pas substantiellement modifié les résultats.

Pour les autres études présentes dans la littérature, parmi les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés, un risque accru de sibilances variant de 1,2 à 1,57 a été rapporté.(92, 128, 158) En contrepartie, parmi les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés, des réductions ont été rapportées pour le risque d'asthme ou de sibilances (aOR : 0,3 à 0,93),(68, 92, 96, 120, 127, 132, 167, 189, 190) et de rhinite allergique (aOR : 0,56 à 0,77).(177, 189)

Von Mutius et al. ont décrit une décroissance linéaire de la prévalence de sensibilisation atopique associée à un nombre croissant de frères et sœurs.(138) Le OR passait de 0,97 pour la présence d'un autre enfant à 0,67 pour la présence de cinq autres enfants ou plus ($p=0.005$). Par contre, l'importance de la réaction

cutanée, utilisée pour établir la présence de sensibilisation atopique, n'était pas associée au nombre de frères et sœurs.

Des associations non-statistiquement significatives ont été rapportées entre la présence de fratrie (plus âgée ou non) et le risque d'asthme ou de sibilances,(71, 101, 115, 126, 132, 158, 164, 166, 189, 191, 192) de rhinite allergique, (101, 115, 191, 192) de dermatite atopique (115, 128, 189, 191, 192) ou d'atopie.(108, 131, 192, 193) Il en est de même pour la parité.(113, 117, 194)

Une réduction significative du risque d'asthme et de sibilances chez l'enfant a aussi été rapportée dans un autre milieu où les enfants sont exposés à d'autres enfants, soit à la garderie. (aOR:0.42 à 0,72) (92, 103, 162, 195). Infante-Rivard et al. précise que l'effet protecteur est plus important lorsque l'enfant est entré à la garderie avant l'âge d'un an (aOR : 0,59).(91) Par contre, Rusconi et al. ont décrit un risque accru de sibilances transitoires chez les enfants fréquentant la garderie (aOR : 1,70) et Hagerhed-Engman et al. ont aussi rapporté une augmentation du risque de sibilances, de dermatite atopique et d'allergies alimentaires (aOR : 1,29 à 1,47).(92, 196) Des effets protecteurs sur le risque d'atopie (aOR :0,78) (192) et de dermatite atopique (aOR : 0,3) (195) ont aussi été décrits. Aucun effet n'a été rapporté pour la rhinite allergique.(192, 194)

Enfin, quelques études se sont intéressées aux naissances multiples et ont rapporté des mesures d'association de 0,83 et 2,28 pour le risque d'asthme,(112, 175) de 0,74 pour la dermatite atopique (112) et de 0,40 pour l'atopie.(177)

2.5.5 Facteurs de risque liés à l'enfant

Tel qu'illustré à la section 2.5.3, la durée de gestation et le poids à la naissance sont très inter-reliés et font partie des incontournables lors de l'étude de maladies se développant pendant l'enfance.

La prématurité a été associée à l'asthme et à la sensibilisation allergique chez l'enfant.(90, 108, 111, 113; 127, 132, 137, 158, 174, 197, 198) Par exemple, Oliveti et al. ont comparé des enfants asthmatiques et non-asthmatiques et ont démontré que 24,6% et 13,7% de ces enfants sont nés prématurément (à moins de 37

semaines de gestation, $p=0.026$).⁽⁹⁰⁾ Darlow et al. ont aussi rapporté une association entre la prématurité et l'asthme chez l'enfant, mais ils ajoutent que cette association pourrait être due au hasard, puisqu'aucune tendance n'est visible parmi les cinq périodes de gestation investiguées.⁽¹³²⁾ Une méta-analyse réalisée par Jaakkola et al. a récemment été publiée et incluait 19 études.⁽¹⁹⁷⁾ Les études retenues proposaient des mesures d'association variant entre 0,69 et 2,28 et sur une base individuelle, 9 études rapportaient un résultat statistiquement significatif. Les analyses réalisées ont permis de conclure à la présence d'un risque d'asthme accru chez les enfants prématurés (nés à moins de 37 semaines de grossesse), comparativement aux enfants nés à terme (OR : 1,37 IC95% : 1,30-1,43).⁽¹⁹⁷⁾

Plusieurs des études s'intéressant au poids de l'enfant à la naissance ont rapporté un risque accru d'asthme chez les enfants de moins de 2,5kg.^(90, 92, 111, 158, 168, 174) Une réduction du risque a aussi été décrite ^(125, 190) et un certain nombre d'études ont rapporté des associations non-statistiquement significatives.^{(92, 101, 113, 127, 132, 199).}

Dans l'étude de Jaakkola et al. détaillée précédemment, la prématurité (aOR :1,64 ; IC95%: 1,38-1,95) et le petit poids à la naissance (aOR :1,83 ; IC95%: 1,50-2,24), mais pas le faible poids pour l'âge gestationnel (aOR :0,92 ; IC95%: 0,66-1,30), étaient statistiquement significativement associés au risque d'asthme chez l'enfant.⁽¹⁴⁶⁾

L'impact de la corrélation entre le poids à la naissance et l'âge gestationnel est visible dans l'étude de Bolte et al.⁽¹⁹⁹⁾ Bien que les résultats soient non-statistiquement significatifs, le poids à la naissance était inversement associé à la prévalence d'asthme et une courbe en U est visible pour l'âge gestationnel. Par ailleurs, le poids de l'enfant et l'âge gestationnel n'ont pas été associés à la prévalence de dermatite atopique et de fièvre des foies.⁽¹⁹⁹⁾

Malgré le fait qu'il soit couramment utilisé par les cliniciens pour évaluer le développement des enfants à la naissance,⁽²⁰⁰⁾ le petit poids pour l'âge gestationnel a été assez peu utilisé comme variable dans les études adressant le développement de conditions atopiques. Il constitue cependant un concept

potentiellement plus informatif que le poids à la naissance ou la prématurité pour qualifier le développement de l'enfant au moment de la naissance. Par exemple, un enfant de moins de 2,5 kg pourrait être classifié comme étant de petit poids selon la définition québécoise,(15) mais si l'on considère que celui-ci est né à la 35^e semaine de grossesse, il serait maintenant classé parmi les enfants bien développés pour cet âge gestationnel.(200)

L'administration d'oxygène ou la nécessité d'une assistance respiratoire à la naissance est un marqueur de morbidité respiratoire et a été associé à un risque accru d'asthme dans 3 études.(90, 93, 113) Le moment de l'administration n'est pas défini de façon consistante dans les différentes études, allant de 0 à 30 jours après la naissance.(90, 93, 113, 132) Une étude a décrit que l'utilisation d'oxygène à 36 semaines post-conception (aOR:2.1) et à la 30^e journée de vie (aOR:3.6) étaient des prédicteurs de l'utilisation de bronchodilatateurs à l'âge de deux ans.(198) Aucune étude ne s'intéressant à la rhinite allergique et à la dermatite atopique n'a été répertoriée.

Tel que décrit à la section 2.3.1, la littérature rapporte de façon relativement constante que les enfants de sexe masculin sont plus à risque de développer l'asthme comparativement à ceux de sexe féminin. Des mesures d'association ajustées sont rapportées dans de nombreuses études et varient entre 1,3 et 3,3.(19, 68, 70, 71, 92, 95, 96, 98, 101, 103, 104, 107, 111, 113, 114, 120, 123, 124, 128, 129, 131, 139, 155, 158, 162, 167, 168, 177, 201, 202) Une étude a cependant rapporté un OR de 1,71 pour le sexe féminin.(203) Un plus grand risque de rhinite allergique (aOR : 1,39 à 2,3) (101, 129, 177) et de sensibilisation atopique (aOR :1,2 à 1,43),(125, 138) ainsi qu'une réduction du risque de dermatite atopique (aOR : 0,64) (129) ont aussi été décrits chez les enfants de sexe masculin. Enfin, des associations non-significatives ont également été rapportées dans un certain nombre d'études pour l'asthme ou les sibilances,(20, 70, 103, 109, 115, 125-127, 132, 135, 141, 153, 173, 190) la rhinite allergique,(115, 118) la dermatite atopique (115, 117) et l'atopie.(108, 159)

L'obésité chez l'enfant a aussi été associée au risque d'asthme (aORs:1.52 à 1.60).(21, 52, 185, 204) Comparativement à des jeunes filles de poids normal âgées

de 5 à 6 ans, Von Kries et al. ont rapporté des risques relatifs d'asthme de 2,12 (surplus de poids) et 2,33 (obèses).(134) Dans une autre étude, Gilliland et al. n'ont pas vu d'association chez les jeunes filles, mais ont rapporté des risques relatifs chez les garçons avec un surplus de poids et obèses.(204) Les études à ce sujet se poursuivent, de façon à identifier la contribution de l'environnement et de l'exercice physique à cette association.(52)

La présence de conditions atopiques est également reconnue comme facteur de risque pour le développement subséquent d'autres conditions atopiques, en particulier de l'asthme. Un diagnostic antérieur de dermatite atopique (aORs:1,13 à 3.2),(20, 68, 70, 107, 116, 119, 121, 130, 205) de rhinite allergique (aOR:1.7 à 5.30),(68, 70, 107, 119, 206) l'un ou l'autre de ces diagnostics (aORs:1.7 à 5.2),(92) la fièvre des foies (aORs:4.3 à 7.4) (119), ou la présence d'allergies (aORs:1.29 à 6.9) (19, 20, 121, 126, 205, 207), ou l'atopie (aOR: 1,71 à 5,73) (22, 103, 105, 126, 141, 153, 208) ont souvent été associés au risque d'asthme ou de sibilances chez l'enfant. Il a été décrit que l'association entre l'asthme et les maladies allergiques serait une caractéristique de l'asthme sévère (46) et que le risque de développer l'asthme serait encore plus élevé pour un enfant ayant une sensibilisation allergique si ses parents ont eux-mêmes une histoire d'asthme ou d'atopie.(94)

La survenue d'infections chez l'enfant au cours des premières années de vie, particulièrement les infections respiratoires (aOR: 1,06 à 4,7),(68, 71, 104, 105, 191, 194, 208, 209) telles que les bronchiolites (aOR: 2,19 et 4.71),(68, 90) les bronchites (aOR:2,16 et 6.88),(19, 68) les pneumonies (aOR : 1,47 à 3.45),(20, 68, 121) avoir eu plusieurs épisodes de fièvre dans la première année de vie (aOR : 1,89 à 3,52),(210) ainsi que les maladies ou complications de santé survenant dans la première semaine de vie (aOR:1.35)(174) ont été associés au développement futur de l'asthme et de sibilances. Il est cependant possible qu'une partie de l'effet observé découle de manifestations d'un asthme qui n'aurait pas encore été diagnostiqué chez l'enfant.(68, 71, 90, 91, 209). Un certain nombre d'études ont également rapporté un effet protecteur des infections sur le risque d'asthme (aOR : 0,2 à 0,86).(52, 93, 189)

Par ailleurs, la prise d'antibiotiques peut être vue comme un marqueur d'infections chez l'enfant (26) et a été associé à une augmentation du risque d'asthme dans un certain nombre d'études (aOR: 1,21 à 4,05).(71, 191, 209-212) Encore une fois, les auteurs rapportent le potentiel de biais de causalité inverse, car les antibiotiques peuvent également avoir été prescrits pour traiter des symptômes asthmatiques.(26, 71, 209, 213) Une telle conclusion a également été posée à la suite d'une méta-analyse conduite par Marra et al.(213) Ce groupe a rapporté un OR de 1,16 (IC95%: 1,05-1,28) pour chaque prescription d'antibiotiques additionnelle et un risque d'asthme deux fois plus élevé chez les enfants exposés aux antibiotiques (OR:2,05 IC95%:1,41-2,99) comparativement aux enfants non-exposés. Fait intéressant, les OR différaient lorsque les auteurs ont regroupé les études selon qu'elles étaient prospectives (OR: 1,12 IC95%: 0,88-1,42) ou rétrospectives (OR: 2,82 IC95%: 2,07-3,85).

Enfin, des associations ont été rapportées entre la survenue d'infections et le risque de rhinite allergique ou de fièvre des foies (aOR: 1,22),(209) et celui de dermatite atopique (aOR: 1,49 et 1,52).(191, 210) Des associations ont également été rapportées entre la prise d'antibiotiques et le risque de rhinite allergique ou de fièvre des foies (aOR : 1,52 et 2,3) (189, 210, 211) et celui de dermatite atopique (aOR: 1,26 à 1,57).(189, 210, 211) Certaines études n'ont pas démontré d'association entre les infections ou la prise d'antibiotiques par l'enfant et le risque d'asthme,(95) de rhinite allergique (95, 118, 189, 191, 210) et de dermatite atopique.(95, 189, 191, 209)

2.5.6 Facteurs de risque liés au statut socioéconomique

Le statut socio-économique de la mère, et dans une moindre mesure celui du père, ont été associés à la présence d'asthme et/ou de sibilances chez l'enfant.(20, 98, 126, 167, 168, 214-219) Le faible niveau d'éducation, le fait d'être sans emploi ou de bénéficier d'une assistance salariale sont souvent considérés comme des indicateurs de faible statut socio-économique. Leur association avec l'asthme de l'enfant a été expliquée par une plus grande exposition à un environnement défavorable et/ou à une perception différente des symptômes ou des diagnostics et/ou à une utilisation différentielle des services de santé.(167, 168, 214-218)

L'accès aux soins de santé différant énormément selon le pays observé et malgré le substantiel niveau de gratuité des soins garanti aux citoyens canadiens, certaines différences selon le statut socio-économique ont tout de même été constatées chez les enfants en terme d'hospitalisations pour asthme,(167) de symptômes d'asthme,(219) de prescription de thérapie anti-asthmatique,(215-217) ainsi que de l'adhérence à ces traitements.(220) À partir d'une étude québécoise découlant de l'étude ISAAC, Lévesque et al. ont démontré une association entre le faible revenu et la présence d'asthme chez les enfants de 9 ans ($p < 0.01$). (67)

L'absence de contribution paternelle au revenu (aORs:1.7 et 1.9) (119) ainsi que le fait que l'enfant grandisse dans une famille mononucléaire (164) ont aussi été associés à un risque accru d'asthme ou de sibilances.

Enfin, la violence, les difficultés parentales et le stress chez l'enfant ont été associés à une augmentation du risque d'asthme chez l'enfant.(153, 221) Bien que ces facteurs puissent être corrélées avec le statut socio-économique, il a été proposé que le stress pourrait potentialiser la réponse allergique chez l'enfant par une relâche plus importante de médiateurs inflammatoires.(221)

2.5.7 Facteurs de risque liés à l'environnement

Bien que les résultats soient plutôt mitigés, la pollution atmosphérique a aussi été identifiée comme facteur de risque potentiel dans la littérature. Les auteurs ont souligné que la pollution de l'air semblait associée à un accroissement des symptômes et des exacerbations chez les enfants ayant déjà reçu un diagnostic d'asthme, plutôt qu'à l'incidence d'asthme.(21, 52, 53, 221-224) Cependant, plusieurs études ont identifié des augmentations de l'incidence d'asthme en association avec la forte densité de la circulation,(52, 225, 226) le dioxyde d'hydrogène (intérieur ou extérieur),(227, 228) la concentration de particules de moins de 2,5 microns et le fait d'effectuer un effort physique intense dans des environnement à haute concentration d'ozone.(21, 229) D'autres études n'ont cependant pas démontré de telles associations.(164, 227, 230-232)

Vivre en milieu rural (21, 53, 71, 233, 234) et en particulier, vivre sur une ferme pendant l'enfance ont été décrit comme des éléments protecteurs du

développement de l'asthme (aORs:0.22 à 0.56).(52, 131, 235-238) Le type d'exploitation a aussi été étudiée plus en détails et la présence d'animaux de ferme dans l'environnement de l'enfant serait associée à un effet protecteur plus important.(131) L'effet protecteur de la ruralité est aussi rapporté en association avec la rhinite allergique et la dermatite atopique (aRR respectivement de 0,87, et de 0,79 à 0,85),(189, 233) mais souvent de façon inconsistante.(128) La concentration élevée d'endotoxines serait l'élément qui favoriserait le développement d'une réponse immunitaire non-atopique.(52)

L'impact de l'environnement intérieur à la résidence de l'enfant a aussi été largement étudié. Il a été rapporté qu'aux États-Unis, les enfants passaient environ 20 heures par jour à l'intérieur d'immeubles.(221) De multiples facteurs de risque y étant potentiellement présents ont été investigués et ont été associés avec le développement de conditions atopiques. La présence de blattes (aOR : 2,67),(21, 52, 124) celle de moisissures ou d'humidité (aORs:1,43 à 2,44),(96, 97, 99, 119, 121, 123, 139, 161, 239) et la poussière générée par les acariens (aOR : 1,65 et 7,0) (124, 141, 240) ont tous été associés à des augmentations du risque d'asthme chez les enfants. La présence de divers microorganismes dans la poussière a été associée au risque accru de rhinite allergique (aOR : 2,67 à 3,27).(118) La présence de tapis a par ailleurs été associée à une augmentation du risque de dermatite atopique (aOR : 1,88).(164) Cependant, une autre étude présente un OR de 3,50 (IC95% : 1,52-8,05) pour la présence de tapis sur moins de 50% du plancher de la chambre des parents, comparativement à une couverture entière.(201) Les auteurs émettent comme explication la possibilité que les parents aient effectué des modifications dans la maison des enfants à risque de développer d'autres maladies atopiques. Cette observation a été corroborée par Lévesque et al. qui citent que dans l'Enquête sociale et de santé auprès des enfants et des adolescents québécois, plus de 40% des parents ont rapporté avoir effectué au moins une modification dans leur résidence parce que l'un des résidents souffrait d'asthme, d'allergies ou d'autres problèmes respiratoires.(66)

Le système de chauffage utilisé [au gaz (aOR:2.0) (21, 53, 161) et à l'électricité (aOR:2.27) (121)] ou la cuisine effectuée sur un poêle au gaz (aOR :1,15 à 2,27) (96, 241, 242) ou au charbon (aOR : 30,1) (99) ont été associés à une augmentation

du risque d'asthme, tandis que la présence de foyer a été associée à une diminution de ce risque (aOR : 0,84 et $p < 0,001$). (65, 242) Dans une étude guatémaltèque, la cuisine effectuée sur un feu de bois ouvert a été associée à une augmentation du risque de sibilances (aOR : 2,0 et 3,4), mais pas d'asthme. (243) Les difficultés entourant l'évaluation de ces associations ainsi que la nature intermittente de l'utilisation des différents types de poêles est discutée par Triche et al. (244)

La présence d'animaux à poils et à plumes dans la maison (aORs: 0,6 à 0,9), a été associée à une réduction du risque d'asthme, de rhinite allergique, de dermatite atopique et d'atopie. (21, 123, 124, 128, 131, 138, 139, 161, 189, 192) L'effet de la présence de chats est difficile à évaluer, car des diminutions aussi bien que des augmentations de risque sont rapportées (aOR : 0,30 à 3,37). (96, 131, 155, 163, 189) Lors d'une méta-analyse, l'effet de la présence d'animaux sur le risque d'asthme et de sibilances a été investigué et les auteurs décrivent la difficulté à retenir plusieurs études dans les analyses en raison de la variabilité dans la fréquence et la durée d'exposition, ainsi que dans l'âge des enfants étudiés. (245) Leurs analyses globales indiquent un faible accroissement du risque (aOR : 1,09 à 1,37), les enfants de plus de six ans semblant présenter le risque le plus important d'asthme (aOR : 1,19) et de sibilances (aOR : 1,30). (245)

Au cours d'une étude américaine quantifiant les concentrations d'aéroallergènes présentes dans les maisons d'enfants asthmatiques, Leaderer et al. (218) ont démontré que les concentrations d'allergènes associés aux acariens, aux blattes, aux chiens et aux chats étaient associées distinctement selon le statut socio-économique et la densité d'habitants dans la résidence : un niveau d'éducation maternel et un revenu familial élevés, habiter dans une maison unifamiliale et un faible ratio d'habitants par pièce de la résidence étaient associés à des concentrations élevées d'allergènes liés aux acariens, aux chiens et aux chats, mais à des concentrations faibles d'allergènes de blattes. Des niveaux d'allergènes inverses étaient visibles chez les familles à faible revenu, vivant dans des résidences plus densément peuplées et incluant plusieurs familles. (218)

Enfin, un certain nombre d'études se sont intéressées à l'alimentation de la mère et de son enfant, en tant que vecteur d'exposition à divers allergènes. Pour ce qui est

des mesures visant à limiter l'exposition aux allergènes présents dans l'alimentation de la mère pendant la grossesse, les résultats sont peu probants quant à un effet sur le risque de conditions atopiques chez l'enfant. Tel que le conclut Kramer dans une revue systématique Cochrane, celles-ci sont plutôt susceptibles de générer des carences nutritionnelles pour la mère et son enfant.(246) Dans le cas de l'enfant, les résultats présentent également peu d'évidences majeures.(247-249) Certaines études ont isolé des effets protecteurs sur le risque d'asthme pour le lait non-écrémé,(114) le pain entier,(114) la consommation de légumes frais (131) et de poisson.(240, 249) Dans les études s'intéressant tant à la mère qu'à l'enfant, les auteurs émettent l'observation que l'effet de l'alimentation pourrait être confondue par le style de vie, l'éducation et le statut socio-économique.(114, 249-251) Un nombre de programmes d'intervention ont été mis sur pied de façon à évaluer l'effet de stratégies globales visant à réduire le potentiel de développement de conditions atopiques, incluant la réduction de l'exposition à divers allergènes, tels que les allergènes d'acariens, d'animaux, certains aliments, la fumée tabagique et autres polluants pouvant être présents dans la résidence, le renforcement auprès de la mère pour l'encourager à poursuivre l'allaitement, etc. Bien que certains effets aient été démontrés sur les symptômes des enfants asthmatiques,(252, 253) les résultats sur le développement des conditions atopiques sont relativement mitigés.(254-256)

2.6 Hypothèses sous-tendant la propension à développer des maladies atopiques

Les influences génétiques et environnementales ont été discutées en détail dans la section précédente et demeurent deux grands axes dont la forte interdépendance a été soulignée.(21, 24-26, 52) Celle-ci vient, entre autres, de l'agrégation familiale des conditions atopiques visible dans certaines familles, par laquelle il devient complexe de distinguer précisément dans quelle mesure la prédisposition génétique et l'environnement commun de l'enfant et de sa famille interviennent dans le développement ou le diagnostic de conditions atopiques.

Un certain nombre d'hypothèses ont été proposées dans la littérature pour expliquer l'augmentation observée de la prévalence des diverses conditions atopiques. Les concepts développés ont pour objectif de permettre l'interrelation entre les facteurs de risque connus et suspectés au sein d'un même modèle, ce qui s'avère une tâche

complexe en raison de la quantité et de la diversité des éléments à considérer.(21, 25, 26, 52, 188)

La majorité des hypothèses s'intéressent particulièrement au développement de la réponse immunitaire de l'enfant impliquant les lymphocytes Th1 et les lymphocytes Th2.(24, 52) Les lymphocytes Th1 sont principalement associés aux réponses non-atopiques et les lymphocytes Th2, aux réponses immunitaires atopiques (voir 2.1.1).

L'« hypothèse de l'hygiène » a régulièrement fait les manchettes dans le passé. Elle a été proposée par Strachan (188, 257) et est reliée aux infections virales et bactériennes survenant tôt dans la vie de l'enfant et pourraient induire un équilibre favorisant une réponse immunitaire de type Th1, réduisant par le fait même les réponses associées à un profil Th2.(25, 26, 188) Cette hypothèse a été plus amplement développée pour inclure les expositions environnementales aux produits microbiens, tels que les endotoxines.(26, 258) Un environnement trop hygiénique aurait comme caractéristique de réduire le potentiel d'un enfant à être soumis à une grande variété d'expositions environnementales et à développer des infections, favorisant donc l'équilibre vers le développement d'un profil immunitaire de type Th2.(25, 26, 52)

Les effets protecteurs observés pour l'exposition à d'autres enfants à la maison ou à la garderie, ainsi qu'aux animaux de ferme ou de compagnie, sont en accord avec cette hypothèse.(21, 52) Fait intéressant, une étude effectuée en Allemagne, peu après sa réunification, a ajouté à l'évidence supportant l'hypothèse de l'hygiène. Von Mutius et al. ont comparé la prévalence de diverses conditions atopiques chez 2 623 et 5 030 enfants vivant respectivement en Allemagne de l'Est et de l'Ouest.(259) Ils ont démontré une prévalence plus grande d'asthme (cOR: 1,3 IC95%: 1,2-1,9), de fièvre des foies (cOR: 3,4 IC95%: 2,6-4,4), de sensibilisation allergique (cOR: 2,6 IC95%: 2,3-2,9) et de réactivité bronchique (cOR: 1,6 IC95%:1,3-1,9) chez les enfants vivant du côté ouest du pays. La prévalence de bronchite était plus élevée parmi les enfants vivant du côté est (cOR: 0,4 IC95%: 0,3-0,4). Les analyses multivariées ont exclu le fait de vivre en Allemagne de l'Ouest en tant que facteur de risque indépendant pour le développement de l'asthme, lorsque les variables associées à la sensibilisation allergique ont été incluses dans le modèle. Les

auteurs concluent que les conditions et le style de vie différents entre les deux portions de l'Allemagne expliquerait les différences de risque observées.(259)

Au cours des dernières années cependant, l'hypothèse de l'hygiène a été contestée en raison de l'impact potentiel d'un troisième joueur dans l'interrelation entre la prédisposition génétique et l'environnement de l'enfant : l'environnement intra-utérin de la mère avant la naissance de son enfant.(25, 260)

Une autre hypothèse considérant cet environnement a été émise et traite de son impact sur la programmation foétale du système immunitaire de l'enfant (« in utero priming »). Cette idée que l'environnement intra-utérin puisse avoir un impact sur le développement d'allergies remonte au début du 20^e siècle.(261) L'« hypothèse de Barker », popularisée dans les années 1990, sous-tend l'idée d'une programmation foétale impliquant la malnutrition qui, agissant en tant que stimulus, affecterait le développement subséquent de maladies chroniques.(262, 263) Une extension de cette hypothèse suggère que, pendant la grossesse, d'autres facteurs pourraient intervenir et influencer l'environnement intra-utérin. Lors de la grossesse, la réponse immunitaire maternelle de type Th1 est régulée à la baisse de façon à prévenir le rejet du fœtus.(24, 143) Cet environnement intra-utérin, ainsi que l'exposition potentielle du fœtus à des allergènes qui traverseraient la barrière placentaire, sont possiblement susceptibles d'intervenir dans la programmation initiale du système immunitaire du fœtus.(24, 25, 143)

Il a aussi été suggéré qu'en raison de l'environnement Th2 associé à la grossesse, les bébés naissent avec un profil immunitaire de type Th2 qui devrait normalement passer à un phénotype de type Th1 après la naissance.(29) Le fait de ne pas connaître cette transition conduirait l'enfant à persister avec un phénotype de type Th2, associé à une réponse immunitaire atopique.(24, 25, 52, 264) Bousquet et al. émettent d'hypothèse que ce phénomène soit relié au concept d'« hérédité épigénétique ».(265) Ils proposent des mécanismes supportant le postulat qu'un certain nombre de gènes impliqués dans la synthèse d'IgE et le remodelage des voies respiratoires ne seraient pas régulés de façon appropriée ou consisteraient en des gènes habituellement impliqués dans le développement foetal qui ne seraient pas rendus « silencieux » lors de la fin de la grossesse. La programmation foétale

ferait en sorte de favoriser l'expression de ces gènes et l'environnement dans lequel évolue subséquentement l'enfant serait associé à la persistance du phénomène, favorisant le développement de l'asthme et d'allergies chez l'enfant.(265)

Ces hypothèses mettent en évidence l'importance qu'a le moment de l'exposition dans le développement futur de conditions atopiques chez l'enfant.(21, 26, 31, 188, 264-266) Bien qu'aucun concept ne permette présentement de les unifier entièrement, il est reconnu que trois éléments principaux sont impliqués dans le développement de l'asthme et d'autres conditions atopiques chez l'enfant, soit l'environnement intra-utérin, la prédisposition génétique et l'environnement dans lequel l'enfant évolue après sa naissance et pendant l'enfance.(25, 26, 264, 266)

2.7 Sommaire de la revue de la littérature

À la lumière de la présente revue de la littérature, on constate qu'une grande variété de facteurs de risque pour l'asthme et les autres maladies atopiques de l'enfant a été étudiée et identifiée. Le tableau 2.1 résume ces divers facteurs de risque et permet de visualiser les tendances se dégageant globalement de la littérature. Bien qu'il soit généralement reconnu que les facteurs de risque sont relativement communs entre les différentes maladies atopiques, on constate que pour la rhinite allergique et la dermatite atopique chez l'enfant, un plus petit nombre d'études ont adressé la question et qu'une moins grande variété de facteurs de risque a été évaluée, comparativement à l'asthme chez l'enfant.

L'histoire d'atopie et d'asthme maternel, les autres facteurs de risque familiaux liés à l'asthme et à l'atopie, l'exposition à la fumée secondaire pendant la grossesse et après la naissance, les expositions et complications liés à la grossesse, les facteurs de risque liés à l'enfant, au statut socioéconomique et à l'environnement regroupent une multitude de variables potentiellement confondantes qui se doivent d'être considérées lors d'études s'intéressant au développement de conditions atopiques.

Le cas de l'asthme de la mère pendant la grossesse présente un intérêt particulier en raison de l'impact de son non-contrôle sur la grossesse et sur l'enfant. Puisqu'à notre connaissance, aucune étude adressant l'effet du contrôle et de la sévérité de l'asthme maternel et l'incidence de maladies atopiques chez l'enfant n'est répertoriée

dans la littérature, la présente thèse se veut une étape de plus dans l'investigation et la caractérisation des facteurs de risque associés à l'incidence d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant.

Tableau 2.1 – Facteurs de risque pour l'asthme et les conditions atopiques : sommaire de la revue de la littérature

Famille	Style de vie	Grossesse	Enfant	SES	Environnement
Histoire d'asthme chez la mère, le père, et les frères & sœurs Histoire d'atopie, d'allergies et de maladies atopiques (rhinite, dermatite atopique) chez la mère, le père et les frères & sœurs	Tabagisme de la mère pendant la grossesse Tabagisme du père pendant la grossesse Fumée secondaire	Jeune âge de la mère Âge au début des menstruations BMI Faible gain de poids pendant la grossesse Hypertension Diabète Infections Antibiotiques Absence de soins prénataux Complications de grossesse, du travail et de l'accouchement Césarienne Allaitement**	Nombre de frères & sœurs** Garderie* Sexe masculin Prématurité Poids à la naissance Poids pour l'âge gestationnel Administration d'O ₂ chez le nouveau-né Obésité Présence d'autres conditions atopiques Infections* Antibiotiques	Faible revenu Pauvreté Absence de contribution du père Stress (violence, difficultés parentales)	Pollution Ferme (ruralité) Blattes, acariens, moisissures Poussière Tapis Type de chauffage (gaz, charbon) Foyer Animaux* Alimentation

■ : Augmentation du risque ■ (pointillé) : Faible évidence d'augmentation du risque ■ (rayé) : Réduction du risque ■ (noir) : Pas d'effet statistiquement significatif rapporté

Note : Tendances globales établies selon les mesures d'association statistiquement significatives répertoriées au cours de la revue de la littérature.

Bien qu'il soit généralement reconnu que les facteurs de risque sont relativement communs entre les différentes maladies atopiques, on constate que pour la rhinite allergique et la dermatite atopique chez l'enfant, un plus petit nombre d'études ont adressé la question et qu'une moins grande variété de facteurs de risque a été évaluée, comparativement à l'asthme chez l'enfant.

CHAPITRE 3

Objectifs

La présente thèse se concentrera principalement sur l'incidence d'asthme, de rhinite et de dermatite atopique chez les enfants au cours de leurs 10 premières années de vie. En plus de leurs nombreux déterminants et de leur séquence de diagnostic, l'implication du contrôle et de la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse en tant que facteur de risque pour le développement de ces conditions atopiques sera étudiée. Les études seront conduites chez les mères et les enfants québécois assurés par la RAMQ pour leurs médicaments.

Objectifs principaux

1. Étudier l'association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant, au cours de ses 10 premières années de vie.
2. Isoler les plus importants déterminants de l'incidence d'asthme chez l'enfant, parmi 47 facteurs de risque disponibles à partir des banques de données québécoises et d'un questionnaire et évalués au cours des périodes prénatales, périnatales et au cours de l'enfance.
3. Étudier l'association entre la présence d'asthme chez la mère pendant la grossesse, ainsi que son niveau de contrôle et de sévérité pendant la grossesse et l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique chez l'enfant, au cours de ses 10 premières années de vie.

À noter que les références des articles se trouvent à la fin de chacun des manuscrits.

L'auteure de la présente thèse confirme sa contribution originale à la formation des cohortes, à la sélection des cas et des témoins, à la collecte des données, aux analyses statistiques, à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à l'écriture des manuscrits.

CHAPITRE 4

Méthodologie

Le programme de recherche « Asthme et Grossesse » a été mis sur pied afin d'étudier différents aspects de la grossesse de femmes asthmatiques, notamment les risques et bénéfices, chez la mère et son enfant, de la prise de médicaments pour traiter l'asthme pendant la grossesse. Une cohorte de femmes enceintes et de nouveaux-nés a été constituée par l'appariement de banques de données administratives et a été utilisée, à ce jour, pour évaluer l'impact de différents traitements de l'asthme sur l'hypertension de grossesse chez la mère et sur les malformations du nouveau-né.(7, 8, 267) La présente thèse se situe dans la suite du programme de recherche « Asthme et Grossesse » et vise à en développer une nouvelle dimension.

4.1 Sources des données

Diverses sources de données ont été utilisées dans le cadre de la présente thèse, soit les banques de données administratives de santé du Québec et des questionnaires postaux. Les sections qui suivent visent à préciser leurs caractéristiques et leur utilisation.

4.1.1 Banques de données administratives de santé du Québec

Comme dans d'autres juridictions, plusieurs ministères et organismes gouvernementaux au Québec utilisent des interfaces informatiques pour la collecte et la gestion de données. Alors que ces banques de données servent généralement à des fins administratives, certains organismes gouvernementaux rendent disponibles ces précieuses sources de données pour des projets de recherche telles que des études épidémiologiques.

La Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) est l'organisme administrant les services de santé publics fournis à la population du Québec. La RAMQ donne accès à plusieurs fichiers de données mais ses deux banques de données principales offrent essentiellement des informations sur les services médicaux

dispensés à l'ensemble des résidents du Québec et sur les ordonnances de médicaments remplies dans les pharmacies québécoises pour les résidents inscrits à l'assurance-médicaments fournie par la RAMQ. Ces derniers incluent, depuis 1980, 977 000 personnes âgées et 505 000 bénéficiaires de l'assistance-emploi, de même que 1,7 million d'adhérents (principalement des travailleurs et leurs familles n'ayant pas d'assurance-médicaments collective fournie par leur employeur) depuis janvier 1997. Les citoyens couverts par la RAMQ pour leurs médicaments forment environ 43 % des habitants de la province.(268) La proportion de citoyens assurés par la RAMQ pour leurs médicaments varie selon les groupes d'âge; par exemple, chez les femmes de 15 à 50 ans, cette proportion est d'environ 30%. Les données d'intérêt pour la présente recherche et provenant du fichier médical incluent les codes diagnostics et d'actes, les dates de services, la spécialité du professionnel prescripteur, tandis que le fichier pharmaceutique fournit les données relatives aux médicaments (code DIN, code de dénomination commune, dose, forme, quantité, durée de traitement), date où la prescription a été remplie à la pharmacie, le type de bénéficiaire et son code postal (trois premières positions). Parmi les autres fichiers disponibles à la RAMQ et utilisés ici, notons le fichier admissibilité (décrivant les périodes d'assurabilité), le fichier démographique (genre, date de naissance et de décès s'il y a lieu) et le fichier lien famille (permettant le lien entre les mères et les enfants).

MED-ECHO (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière) est une banque de données provinciale comprenant des données sur toutes les hospitalisations et les visites à l'urgence survenant au Québec. Dans le cadre de la présente recherche, les accouchements, les complications médicales et obstétricales, les problèmes périnataux, ainsi que les hospitalisations dues à l'asthme, sont dignes d'intérêt. Les données hospitalières disponibles incluent le diagnostic à l'admission et jusqu'à 15 diagnostics secondaires, la date d'entrée à l'hôpital, la durée de l'hospitalisation, les procédures menées et les interventions pratiquées sur le patient durant son séjour et la cause du décès, lorsque applicable. Pour les hospitalisations dues à un accouchement, l'âge gestationnel et le poids à la naissance du bébé peuvent également être fournis.

La troisième banque de données consultée, le Fichier des événements démographiques, est administrée par l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). Le Fichier contient des données sur toutes les naissances et les décès se produisant sur le territoire québécois et a permis, dans le cadre de cette étude, d'obtenir des informations démographiques sur les mères (date de naissance, statut civil, statut matrimonial, langue maternelle, lieu de naissance, lieu de résidence, nombre de naissances vivantes, nombre d'accouchements) et leurs nouveaux-nés (sexe, type d'accouchement, poids, âge gestationnel, rang dans la famille, date de naissance).

Les banques de données de la RAMQ et MED-ECHO ont souvent été utilisées par le passé dans les recherches en épidémiologie, menant à des articles scientifiques publiés dans des revues médicales prestigieuses.(4-7, 269) Les données contenues dans la banque de données pharmaceutiques de la RAMQ ont été formellement évaluées et jugées complètes, détaillées et valides,(270) tout comme celles sur les diagnostics médicaux recueillies dans MED-ECHO.(6) La fiabilité des informations sur la grossesse fournies par l'ISQ a aussi été établie.(272) De plus, on a démontré que les codes diagnostiques d'asthme présents dans la banque de données de la RAMQ constituaient une façon valide d'identifier les patients souffrant d'asthme.(271, 272)

Les banques de données mentionnées ci-dessus peuvent être inter-reliées en utilisant le numéro d'assurance-maladie (NAM) individuel et/ou le nom et la date de naissance pour permettre la reconstitution de l'historique des conditions médicales, des ordonnances de médicaments remplies et des services de santé utilisés pendant un certain laps de temps par une personne. L'emploi de banques de données administratives afin d'obtenir l'histoire de la consommation de médicaments durant la grossesse possède l'avantage d'éviter le biais de mémoire. De plus, de telles banques de données offrent des détails complets sur le nom, la dose et la quantité de médicaments administrés, ces informations étant presque impossibles à recueillir par questionnaire lorsque les patients doivent se rappeler de leur consommation de médicaments sur de longues périodes de temps.(273-277)

Les données principales des différentes études incluses dans cette thèse viennent des banques de données de la RAMQ, MED-ECHO et de l'ISQ. Dans le cas présent,

les données de la RAMQ ont été appariées à celles de MED-ECHO à l'aide des NAMs. Par la suite, ces données ont été jumelées à celles de l'ISQ, à l'aide du prénom et du nom de la mère, ainsi que de la date de naissance et du prénom de l'enfant. Ces différentes opérations d'appariement ont été réalisées par les organismes détenant et administrant les données, après autorisation de la Commission d'accès à l'information du Québec. Des NAMs encryptés sont présents dans les fichiers transmis aux chercheurs pour permettre l'identification des individus.

Nous décrivons l'appariement et l'utilisation des banques de données en plus de détails dans la section 4.2.1.

4.1.2 Questionnaire postal

Certaines informations, telles que le mode de vie des parents pendant et après la grossesse ou d'autres caractéristiques ayant un impact sur le milieu de vie et l'environnement de l'enfant, ainsi que des facteurs de risque médicalement pertinents, ne sont pas toujours disponibles dans les banques de données administratives. Compte tenu que ces informations sont considérées comme des facteurs de risque potentiels pour différentes conditions atopiques chez l'enfant, elles doivent être prises en considération dans les analyses. On peut obtenir ces caractéristiques de diverses manières, soit par la consultation de dossiers médicaux, par interview, par questionnaire, etc..

Mener une étude en incluant un tel questionnaire posant des défis logistiques et financiers importants, il a été décidé d'obtenir des données supplémentaires via un questionnaire uniquement pour l'étude sur l'asthme chez l'enfant.

Dans le cas présent, un questionnaire postal a été transmis aux mères d'enfants sélectionnés. De plus amples détails sur la méthodologie employée sont disponibles à la section 4.6.2. Un numéro d'identification unique a donc été attribué à chaque enfant sélectionné afin de permettre leur identification précise et permettre le lien des données obtenues par questionnaire avec celles des banques de données.

Le questionnaire a été élaboré en français et en anglais et comprenait au total 40 questions (15 pages). Il était subdivisé en 5 sections :

- 1) Informations générales;
- 2) Santé de la mère, du père et de la fratrie;
- 3) Habitudes de vie;
- 4) Environnement;
- 5) Santé de l'enfant.

Le questionnaire a été pré-testé avant l'étude; durant cette étape de validation, il a été estimé qu'il prendrait environ 20 minutes à la participante pour le remplir.

À la suite de la sélection des enfants, les NAMs encryptés des mères et des enfants, ont été envoyés à la RAMQ, en plus de la date à laquelle le lien entre la mère et l'enfant a été fait à la RAMQ (« date de début de lien »). La RAMQ a retourné un fichier contenant les adresses postales et la langue de correspondance préférée par la mère. Puisque le suivi des enfants se terminait en 2002, il était possible qu'une mère ou qu'un enfant soit décédé entre 2002 et le moment où les coordonnées ont été demandées à la RAMQ (mars 2005). Par souci éthique, lorsqu'une date de décès était disponible pour la mère ou l'enfant, les coordonnées de la mère n'ont pas été fournies par la RAMQ.

Puisque les enfants étaient suivis jusqu'à un maximum de 10 ans après leur naissance, et comme les mères pouvaient préférer recevoir le questionnaire en français ou en anglais, 20 versions du questionnaire ont été élaborées. Afin de permettre un suivi des questionnaires retournés, des étiquettes précisant le numéro d'identification unique de l'enfant et l'année de naissance de ce dernier ont été apposées sur les pages 1 et 2, respectivement, de chaque questionnaire. Ainsi, des questionnaires personnalisés ont pu être envoyés aux mères de tous les enfants sélectionnés.

Une lettre de présentation et un formulaire d'information, expliquant l'étude et donnant les informations usuelles sur le consentement éclairé, ont été transmis aux mères avec le questionnaire. Afin d'accroître le taux de réponse du questionnaire, un rappel sous forme de carte postale et une deuxième copie du questionnaire original (lettre de présentation et formulaire d'information inclus) ont été postés aux mères

avec un maximum d'un mois de délai entre chaque envoi. Enfin, une compensation de 10 \$ a été transmise aux mères ayant renvoyé un questionnaire rempli. Le tableau 4.1 illustre le processus d'envoi du questionnaire et des copies des lettres de présentation, des formulaires d'information, des questionnaires et des cartes de rappel sont disponibles aux annexes 1 (version française) et 2 (version anglaise), respectivement.

Une banque de données Access, permettant l'entrée des données et le suivi des questionnaires, a été développée par un consultant externe en collaboration avec l'auteur de cette thèse et la statisticienne du laboratoire. La banque de données Access comprenait une interface pour le suivi de chaque questionnaire et 10 interfaces pour les 40 questions. Un exemplaire des différentes interfaces d'entrée de données figure à l'annexe 3.

Tableau 4.1 – Processus associé à l'étape des questionnaires

Étapes	Dates / Périodes allouées
Autorisation reçue du Comité d'éthique de Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal	23 février 2005
Autorisation reçue de la CAI	9 septembre 2005
1) Création de la cohorte d'enfants 2) Cas-témoins imbriqué dans la cohorte (1 ^{er} niveau d'échantillonnage) 3) Cas-témoins (2 ^e niveau d'échantillonnage, i.e. mères auxquelles un questionnaire sera envoyé)	Septembre 2005 – Mars 2006
Préparation de l'interface ACCESS pour l'entrée des données	Décembre 2005 – Avril 2006
Encryption des NAMs envoyés à la RAMQ pour obtenir les adresses postales des mères	8 mars & 27 mars 2006
Adresses reçues de la RAMQ	7 avril 2006
Premier envoi des questionnaires	24-27 avril 2006
Envoi des cartes postales de rappel	29 mai 2006
Second envoi des questionnaires	12-13 juin 2006
Début de la réception des questionnaires remplis	30 avril 2006
Entrées de données par 2 assistantes de recherche	Mai 2006 – Octobre 2006
Préparation et l'envoi des compensations financières	Mai 2006 – Octobre 2006
Fin de la période de réception des questionnaires	1er octobre 2006
Préparation des données provenant des questionnaires à être utilisées pour les analyses	Octobre 2006 – Janvier 2007

Pour s'assurer de la qualité des données, l'information des questionnaires a été saisie en double-entrée par deux assistantes de recherche dans deux banques de données Access indépendantes. La concordance des entrées des deux banques de données a été vérifiée et les entrées non-concordantes, notées. Dans ce cas, la copie papier du questionnaire a été consultée et un consensus était obtenu avant de corriger l'entrée dans la banque de donnée. Enfin, les numéros de téléphone et les adresses de courriel de l'auteur de cette thèse et de l'assistante de recherche figuraient sur chacun des documents envoyés aux mères pour permettre à celles-ci de communiquer avec l'équipe de recherche, si nécessaire.

Le numéro d'identification unique initialement attribué aux enfants sélectionnés, autant pour des raisons de confidentialité que de gestion, permettait aussi l'appariement des informations de la banque de données Access à celles des trois banques de données préalablement inter-reliées (RAMQ, MED-ÉCHO et ISQ).

4.2 Définition des cohortes

4.2.1 Cohorte des grossesses

Une cohorte de grossesses a été reconstruite à partir de l'appariement des trois banques de données administratives décrites plus haut (section 4.1.1), nommément la RAMQ, MED-ECHO et ISQ, pour la période du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2002.

Toutes les femmes enceintes asthmatiques et un échantillon aléatoire de femmes enceintes non-asthmatiques, toutes assurées par la RAMQ pour leurs médicaments au minimum deux ans avant et pendant chacune de leur grossesse survenue entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2002, ont été sélectionnées dans les banques de données de la RAMQ. L'échantillon de femmes non-asthmatiques sélectionnées représente 33% de toutes les femmes non-asthmatiques couvertes par l'assurance-médicaments de RAMQ et ayant eu au moins une grossesse entre 1990 et 2002. En terme de nombre, ceci représente environ 2 femmes non-asthmatiques pour chaque femme asthmatique. Les données de la RAMQ concernant les mères et les bébés ont été obtenues pour un minimum de deux années précédant la conception, la durée totale de la grossesse, ainsi que pour au moins une année (jusqu'à un maximum de 13 années) après l'accouchement.

La Commission d'accès à l'information du Québec avait préalablement accordé une autorisation afin de permettre l'appariement des données de la cohorte identifiée à partir de la RAMQ avec les fichiers de MED-ECHO et de l'ISQ. Nous avons pu appairer les données de MED-ECHO à l'aide des NAMs et celles de l'ISQ, à l'aide du prénom et du nom de la mère, ainsi que de la date de naissance et du prénom de l'enfant. En l'absence du NAM dans la banque de données de l'ISQ, l'utilisation de plusieurs variables lors de l'appariement a permis d'augmenter les probabilités d'un appariement adéquat entre les données de la RAMQ et de l'ISQ. Le lien entre la mère et l'enfant a également été permis par les données de la RAMQ. Afin de préserver la confidentialité des participants, l'appariement a été fait par la RAMQ, MED-ECHO et l'ISQ. Les fichiers envoyés aux chercheurs contenaient les NAMs encryptés pour identifier les individus.

Chaque grossesse de chaque femme de la cohorte a été identifiée et les dates de conception et d'accouchement pour chaque grossesse ont été déterminées. Pour les grossesses menant à un accouchement, la date de fin de grossesse était la date de l'accouchement identifiée à partir des banques de données de la RAMQ ou MED-ECHO. Pour la majorité des grossesses, la date de conception a été calculée de la façon suivante : la date de l'accouchement moins le nombre de semaines de gestation (obtenu des banques de données MED-ECHO ou de l'ISQ). Pour les grossesses où le nombre de semaines n'était pas disponible, la durée de gestation utilisée était de 40 semaines. À noter que la date obtenue à partir de l'utilisation de la date de fin de grossesse et de la durée de gestation se rapproche davantage de la date des dernières menstruations, soit à environ deux semaines de la date actuelle de conception. Cependant, à titre de convention dans les présentes études, le terme « date de conception » sera utilisé. La cohorte a été réorganisée pour faciliter l'analyse de la grossesse et par conséquent, cette dernière est devenue l'unité d'analyse.

Comme le but de la présente recherche est d'étudier diverses issues chez les enfants, la cohorte retenue ici comprend toutes les grossesses se terminant par une naissance vivante. Nous ne discuterons donc pas des avortements et des mortinaissances.

La cohorte compte donc 13 297 grossesses de 10 098 femmes asthmatiques et 28 394 grossesses de 22 882 femmes non-asthmatiques. De fait, une femme pouvait avoir eu plus d'une grossesse pendant la période à l'étude, à savoir, du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2002. Celles-ci constituent 21,7% des femmes.

4.2.2 Cohorte des enfants

Une cohorte d'enfants, nés des femmes asthmatiques et non-asthmatiques présentes dans la cohorte décrite précédemment, a subséquemment été sélectionnée.

La date d'entrée dans la cohorte d'enfants était la date de naissance. Les enfants étaient ensuite suivis jusqu'à l'une des dates suivantes (la première à survenir temporellement) : la fin de couverture de l'assurance-médicament de la RAMQ pour l'enfant, le dixième anniversaire de naissance de l'enfant ou le 31 décembre 2002. Bien qu'il ait été possible de suivre les enfants jusqu'à 13 années après leur naissance, seules les dix premières années de vie ont été retenues, car le nombre d'enfants restant entre 11 et 13 années de suivi était restreint.

La cohorte initiale d'enfants comptait 42 238 naissances vivantes (13 492 enfants de mères asthmatiques et 28 746 de mères non-asthmatiques). Plusieurs critères, basés sur des motifs informationnels, pratiques ou éthiques, ont été utilisés pour raffiner la cohorte et sélectionner la cohorte d'enfants finale. En tout, 9 507 enfants ont été retirés de la cohorte, ce qui a restreint cette dernière à 32 731 enfants (10 512 enfants de mères asthmatiques et 22 219 enfants de mères non-asthmatiques). Les critères retenus étaient les suivants et les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'enfants rencontrant chacun des critères (ces catégories ne sont pas mutuellement exclusives) :

- 1) Enfants sans NAMs (776);
- 2) Enfants sans couverture d'assurance-médicaments de la RAMQ (3 313);
- 3) Enfants dont la couverture d'assurance-médicaments de la RAMQ a commencé 2 mois ou plus après la naissance (5 917);
- 4) Jumeaux ou triplés (1 033);
- 5) Décès périnataux (199);

- 6) Enfants décédés avant le 31 décembre 2002 (207);
- 7) Enfants de mères décédées avant le 31 décembre 2002 (127);
- 8) Enfants dont la mère avait moins de 18 ans à la conception (1 867).

Pour les femmes qui ont accouché plus d'une fois entre 1990 et 2002, seul un enfant par femme a été retenu dans la cohorte afin de limiter la corrélation entre les enfants nés d'une même mère et, dans le cas de l'étude sur l'asthme, pour éviter de demander à la mère de remplir plus d'un questionnaire. De plus, l'enfant né l'année la plus près de 2002 a été retenu dans la cohorte d'enfants, de façon à limiter la durée de la période pour laquelle la mère devait se rappeler l'information concernant son enfant.

La cohorte finale comptait donc un total de 26 265 enfants (8 226 enfants de mères asthmatiques et 18 039 enfants de mères non-asthmatiques).

4.3 Définition des expositions

4.3.1 Asthme maternel

L'asthme durant la grossesse a été utilisé dans la sélection de la cohorte de femmes enceintes décrite à la section 4.1.1. Il a également été utilisé en tant qu'exposition et de déterminant dans les différentes études incluses dans la présente thèse.

Une femme était définie comme étant asthmatique pendant la grossesse si elle avait rempli au moins une ordonnance pour des médicaments pour traiter l'asthme et obtenu au moins un diagnostic d'asthme (Classification Internationale des Maladies, version 9 (CIM-9) : 493.0, 493.1, ou 493,9) dans les deux années avant la grossesse ou pendant cette dernière. Les informations sur les médicaments provenait du fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ et les données sur les diagnostics, du fichier des services médicaux de la RAMQ ou de MED-ECHO.

Pour être considérées comme étant non-asthmatiques, les femmes devaient n'avoir reçu aucun code diagnostique d'asthme ou ordonnance pour des médicaments pour traiter l'asthme durant la période d'étude, soit de 1990 à 2002.

4.3.2 Contrôle et sévérité de l'asthme maternel durant la grossesse

Le contrôle et la sévérité de l'asthme maternel ont été mesurés à partir d'algorithmes validés, basés sur l'utilisation de médicaments et de services de santé associés à l'asthme.(278) Ces algorithmes étaient fondés sur les définitions du contrôle et de la sévérité décrits dans les lignes directrices canadiennes sur l'asthme.(12, 88)

Plus spécifiquement, le contrôle de l'asthme était défini en utilisant la consommation de doses hebdomadaires de β_2 -agonistes à courte durée d'action en inhalation (SABA), l'utilisation de corticostéroïdes oraux et les visites à l'urgence et les hospitalisations dues à l'asthme, se produisant pendant la grossesse. La sévérité de l'asthme était définie principalement à partir des doses quotidiennes de corticostéroïdes inhalés (CSI) et l'utilisation de thérapie d'appoint pour l'asthme (théophylline, β_2 -agonistes à longue durée d'action et antagonistes des récepteurs des leucotriènes) pendant la grossesse.

De façon générale, l'asthme léger se caractérise par l'utilisation de faibles doses de β_2 -agonistes à courte durée d'action (moins de 4-10 doses/semaine) et de CSI (moins de 500 ug/jour), tandis que l'asthme modéré-à-sévère implique des doses plus importantes de CSI combinée plus fréquemment à l'utilisation de thérapie d'appoint. Pour ce qui est du contrôle, une élévation des doses de SABA ainsi que l'utilisation de corticostéroïdes oraux et l'occurrence de visites à l'urgence et d'hospitalisations dues à l'asthme sont associées à la définition de non-contrôle. Les détails sur les définitions et les algorithmes décrivant la sévérité et le contrôle de l'asthme sont précisés au tableau 4.2.

Au total, cinq catégories d'exposition ont été définies : quatre catégories pour les mères asthmatiques, utilisant différentes combinaisons de niveaux de contrôle (contrôlé, non-contrôlé) et de sévérité (léger, modéré-à-sévère) de l'asthme, soient:

- 1) léger et contrôlé;
- 2) léger et non-contrôlé;
- 3) modéré-à-sévère et contrôlé;
- 4) modéré-à-sévère et non-contrôlé.

Une cinquième catégorie a été créée pour les mères non-asthmatiques.

Tableau 4.2 – Définition du niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse

Tableau adapté de : Firoozi F, Lemière C, Beauchesne M-F, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. Thorax 2007; 62(7):581-7.

	ICS (ug/jour)				SABA (doses/semaine)			EH*	ADD**
	<250	>250- 500	>500- 1000	>1000	0-3	4-10	>10		
Léger Contrôlé	x				x				
	x				x				x
		x			x				
Léger Non- contrôlé	x					x			
	x				x			x	
	x					x			x
	x				x			x	x
		x			x			x	
		x				x			
Modéré- à-sévère Contrôlé		x			x	x			x
			x		x	x			x
			x		x	x			x
				x	x				x
				x		x			
				x		x			x
Modéré- à- sévère Non- contrôlé			x				x		
			x		x	x		x	
			x				x		x
			x		x	x		x	x
		x					x		x
		x			x	x			x
		x				x		x	
		x					x		
	x					x		x	x
	x						x		x
	x					x		x	
	x						x		
				x		x		x	
				x		x		x	x
				x			x		x
				x	x			x	
				x	x			x	x
	x						x	x	

	X						X	X	X
		X					X	X	
		X					X	X	X
			X				X	X	
			X				X	X	X

SABA: β_2 -agonistes à courte durée d'action; CSI: corticostéroïdes inhalés

* EH : utilisation de corticostéroïdes oraux, ou au moins une visite à l'urgence, ou au moins une hospitalisation pour asthme durant la grossesse

** ADD: au moins 4 prescriptions de traitement anti-asthmatique d'appoint pendant la grossesse (β_2 -agonistes à longue durée d'action, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, ou théophylline).

4.4. Définition des issues

Trois issues ont été étudiées : l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique chez l'enfant. D'autres conditions atopiques, comme la présence d'urticaire et de migraine, n'ont pas été examinées puisque celles-ci sont relativement rares chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

4.4.1 Asthme chez l'enfant

L'issue principale, l'asthme chez l'enfant, a été définie de façon relativement stricte. Nous avons considéré un enfant comme étant asthmatique si celui-ci avait reçu, à l'intérieur d'une période de 2 ans, au moins un diagnostic d'asthme (codes CIM-9 présents dans les banques de données de la RAMQ ou MED-ECHO : 493.0, 493.1 ou 493.9) et au moins une ordonnance de médicaments pour traiter l'asthme (CSI, β_2 -agonistes à courte ou longue durée d'action, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, théophylline, médicaments anti-allergiques, recueillis dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ). La date d'occurrence de l'asthme a été définie comme la date la plus tardive, à l'intérieur d'une période ne dépassant pas deux ans, entre la première occurrence d'un code diagnostique d'asthme et l'exécution d'une ordonnance pour le traitement de l'asthme.

4.4.2 Rhinite allergique et dermatite atopique chez l'enfant

Les deux autres issues à l'étude dans cette thèse étaient la présence d'autres conditions atopiques chez l'enfant, à savoir, la rhinite allergique et la dermatite atopique.

Un enfant était considéré comme ayant de la rhinite allergique à partir du moment où celui-ci avait reçu un code diagnostique CIM-9 # 477 dans les banques de données de la RAMQ ou MED-ECHO. De la même manière, un enfant était considéré comme ayant de la dermatite atopique à partir du moment où un code diagnostique CIM-9 # 691 lui avait été attribué.

Les médicaments pour traiter la rhinite allergique et la dermatite atopique, tels que les corticostéroïdes topiques (crèmes et onguents) et les anti-histaminiques administrés par voie orale, n'ont pas été retenus pour définir ces issues, car ceux-ci sont non-spécifiques pour ces conditions et peuvent être obtenus sans prescription.

4.5 Variables potentiellement confondantes

Une revue systématique de la littérature a été conduite pour identifier toutes les variables confondantes possibles devant être considérées dans les différentes études incluses dans cette thèse. Ces variables étaient reliées à la santé de l'enfant et de sa famille (mère, père et fratrie), aux caractéristiques socio-démographiques de la mère, aux habitudes de vie parentales et aux caractéristiques environnementales (dans la maison et à l'extérieur). Toutes les variables potentiellement confondantes incluses dans les banques de données administratives ont été prises en compte lors de l'étude de chacune des issues. Pour l'étude de l'asthme chez l'enfant, les variables potentiellement confondantes ne pouvant pas être obtenues des banques de données ont été recueillies par le biais du questionnaire postal décrit à la section 4.1.2.

Les tableaux 4.3a et 4.3b présentent les noms et les définitions des variables confondantes potentielles tirées respectivement des banques de données administratives et du questionnaire.

Tableau 4.3a – Variables potentiellement confondantes provenant des banques de données.

Variable	Catégorie
Facteurs de risque reliés à la mère	
Asthme pendant la grossesse*	oui/non
Utilisations de corticostéroïdes intra-nasaux pendant la grossesse (≥ 1 prescription)	yes/no
Nombre moyen d'antibiotiques prescrits par mois pendant la grossesse	Continue
Nombre de visites prénatales	1) 0-5 visites 2) 6-16 visites 3) > 16 visites
Visite chez un obstétricien pendant la grossesse	oui/non
Type d'accouchement	1) accouchement vaginal 2) césarienne d'urgence 3) césarienne élective
Avoir eu une grossesse dans l'année précédente	oui/non
Hypertension chronique	oui/non
Hypertension de grossesse	oui/non
Diabète mellitus	oui/non
Diabète gestationnel	oui/non
Facteurs de risque reliés à l'enfant	
Genre	Masculin / féminin
Poids pour l'âge gestationnel ($\leq 10^{\text{th}}$ percentile)	oui/non
Diagnostic de rhinite allergique (code CIM-9 : 477)	oui/non
Diagnostic de dermatite atopique (code CIM-9 : 691)	oui/non
Au moins ≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie avant la date index ou pendant les 6 premiers mois de la vie	oui/non
Facteurs de risque socio-économiques et environnementaux	
Âge maternel à la conception	18-34 vs ≥ 35 ans
Mère bénéficiant de l'assistance-emploi dans l'année avant ou pendant la grossesse	oui/non
Niveau d'éducation de la mère à l'accouchement	1) < 12 années complété 2) 12-15 années complété 3) > 15 années complété
Vivre en milieu rural	oui/non

* uniquement pour l'étude des déterminants de l'asthme chez l'enfant

Tableau 4.3b – Variables potentiellement confondantes provenant du questionnaire.

Variable	Catégories	Question #
Facteurs de risque reliés à la mère		
Histoire d'allergie et d'atopie (rhinite allergique, dermatite atopique, fièvre des foins, ou autres allergies rapportées: AAS, animaux, acariens, pollen, autres aéroallergènes, allergies cutanées, moisissures, métal, etc.)	oui/non	11
Gain de poids par la mère pendant la grossesse	≤ 9 kg vs > 9 kg	8
Tabagisme maternel pendant la grossesse	oui/non	15
Tabagisme maternel avant la date index	oui/non	15
Durée de l'allaitement	1) < 6 mois 2) ≥ 6 mois 3) durée non-rapportée 4) pas d'allaitement	33
Facteurs de risque reliés au père		
Histoire d'asthme	oui/non	12
Histoire d'allergie et d'atopie (dermatite atopique, rhinite allergique, fièvre des foins, ou autres allergies)	oui/non	12
Tabagisme chez le père pendant la grossesse	oui/non	16
Tabagisme chez le père avant la date index	oui/non	16
Facteurs de risque reliés à l'enfant		
Indicateurs d'atopie développés avant la date index (allergies rapportées à : AAS, animaux, fièvre des foins, acariens, pollen, autres aéroallergènes, allergies cutanées, moisissures, métal, etc.)	oui/non	37
Diagnostic de maladie broncho-pulmonaire (wheezing, bronchiolite ou bronchite, pneumonie)	1) ≥1 diagnostic avant la date index 2) ≥1 diagnostic à un âge inconnu 3) pas de diagnostic	38
Administration d'O ₂ chez le nouveau-né après la naissance	1) > 24 heures 2) durée inconnue 3) aucune administration	39
Histoire d'asthme chez les frères et sœurs	1) oui 2) non 3) pas de frères et sœurs	12
Histoire d'allergies et d'atopie chez les frères et sœurs (dermatite atopique, rhinite allergique, fièvre des foins, ou autres allergies)	1) oui 2) non 3) pas de frères et sœurs	12

Facteurs de risque socio-économiques et environnementaux		
Revenu annuel familial, l'année de l'accouchement (en dollars canadiens)	1) ≤18 000\$ 2) 18 001\$ - 30 000\$ 3) ≥ 30 001\$	41
Enfant ayant vécu de façon continue avec la mère avant la date index	oui/non	5
Enfant fréquentant la garderie avant la date index	oui/non	30
Présence d'animaux dans la maison pendant au moins 2 mois pendant la grossesse	oui/non	31
Présence d'animaux dans la maison pendant au moins 2 mois avant la date index	oui/non	32
Présence de foyer au bois dans la maison pendant la grossesse	oui/non	27
Présence de foyer au bois dans la maison avant la date index	oui/non	27
Type de chauffage principal - pendant la grossesse - avant la date index	1) Électrique 2) Bois 3) Combinaison électricité & bois 4) Autre	26
Lieu de résidence - pendant la grossesse - avant la date index	1) Ferme avec animaux de ferme 2) Ferme sans animaux de ferme 3) Village ou petite ville 4) Aucune réponse	24
Présence rapportée de moisissures dans la chambre - de la mère pendant la grossesse - de l'enfant entre la naissance et la date index	oui/non	29
Distance rapportée entre le lieu de résidence et une autoroute ou un grand boulevard - pendant la grossesse - entre la naissance et la date index	1) < 0.5 km 2) ≥ 0.5 km 3) information manquante	25*
Présence rapportée de tapis dans la chambre - de la mère pendant la grossesse - de l'enfant entre la naissance et la date index	oui/non	28*

AAS : acide acétylsalicylique

* Ces variables n'ont pas été considérées dans les analyses en raison d'évidences que ces questions n'avaient pas été bien comprises (commentaires écrits sur les questionnaires ou appels téléphoniques pour obtenir des précisions) et du taux élevé de non-réponse.

4.6 Méthodologie – Étude 1

L'objectif premier de cette thèse était de déterminer la mesure dans laquelle le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère durant sa grossesse étaient associés avec l'incidence de l'asthme chez l'enfant au cours de ses 10 premières années de vie.

L'étude a été conduite uniquement à partir de la cohorte d'enfants de mères asthmatiques et le devis retenu pour cette étude était celui d'un cas-témoins impliquant une stratégie à deux niveaux d'échantillonnage. Cette méthodologie, nécessitant l'emploi de deux étapes d'échantillonnage, est de plus en plus utilisée en épidémiologie,(279-285) mais les quelques exemples de ce type d'études dans la littérature scientifique montrent que l'information fournie par les banques de données est habituellement complétée par celle obtenue de dossiers médicaux.(267, 286) À notre connaissance, il s'agit de la première fois où des banques de données administratives du Québec sont appariées à de l'information obtenue à partir de questionnaires postaux.

Les sections 4.6.1 et 4.6.2 se veulent un complément aux informations fournies dans le manuscrit présenté au chapitre 5.

4.6.1 Description du premier niveau d'échantillonnage

Pour la première étape, le devis utilisé est un design traditionnel d'étude de cas-témoins imbriquée dans une cohorte (« nested case-control study »). Celui-ci a l'avantage de fournir des estimations qui sont très similaires à celles que l'on obtiendrait si une étude de cohorte avait été menée, mais elle confère également une efficacité accrue puisque seulement un échantillon de témoins appariés est sélectionné pour chaque cas, au lieu du « riskset » entier.

Dans la présente étude, tous les cas d'asthme ont été identifiés dans la cohorte d'enfants de mères asthmatiques et 20 témoins par cas ont été sélectionnés par échantillonnage de la densité de personne-temps (density sampling).(287) Selon cette méthode d'échantillonnage, la probabilité de sélection d'un témoin est proportionnelle à la durée de temps que ce témoin est à risque de développer l'issue. De plus, un sujet peut servir de témoin pour plus d'un cas survenant à des

temps différents et un cas peut également servir de témoin avant de lui-même devenir un cas.

L'unité de temps pour le suivi était le jour et les cas et les témoins ont été appariés selon l'âge d'occurrence de l'asthme (selon la définition décrite à la section 4.4.1, soit la date la plus tardive, à l'intérieur d'une période ne dépassant pas deux ans, entre la première occurrence d'un code diagnostique d'asthme et l'exécution d'une ordonnance pour le traitement de l'asthme). Par exemple, si un cas d'asthme apparaissait chez un enfant à 5 ans (1 826 jours), les témoins étaient sélectionnés aléatoirement parmi les enfants âgés d'au moins 5 ans dans la cohorte (c'est-à-dire suivis au moins 1 826 jours), et qui, jusqu'au moment de la sélection, n'avaient pas répondu à la définition d'un cas d'asthme (c'est-à-dire, d'avoir reçu un diagnostic d'asthme et exécuté une ordonnance pour un traitement pour asthme dans une période de 2 ans). La date index constitue le moment où un enfant répondait à la définition d'un cas d'asthme et celui où un témoin est sélectionné.

Un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé pour mener les analyses statistiques en lien avec ce premier niveau d'échantillonnage pour l'étude. De par cette méthode, toutes les variables potentiellement confondantes sont d'abord introduites dans le modèle. Une sélection des variables de type pas-à-pas rétrograde (« backward selection ») est par la suite effectuée, de façon manuelle, selon la méthode de Greenland, consistant à retirer l'une après l'autre, les variables possédant la valeur de p la plus élevée dans que les estimateurs de l'exposition ne varient de façon substantielle.(288) Le modèle réduit final est obtenu lorsqu'aucune variable additionnelle ne peut être retirée du modèle.

4.6.2 Description du second niveau d'échantillonnage

La seconde étape de l'étude correspond à l'étude de cas-témoins, où un second échantillonnage de cas et de témoins a été réalisé parmi les cas et les témoins présents lors du premier niveau d'échantillonnage (étude de cas-témoins imbriquée dans la cohorte). Des questionnaires ont été transmis aux mères des cas et des témoins sélectionnés lors de cette seconde étape.

La stratégie faisant appel à deux niveaux d'échantillonnage a été utilisée par le passé en épidémiologie et est recommandée lorsque les données sur l'exposition principale et l'issue sont disponibles pour un vaste nombre de sujets, mais que les données concernant les variables confondantes peuvent seulement être obtenues pour un nombre restreint de sujets d'étude, entre autres lorsque que la collecte des données est longue et coûteuse comme dans le cas de questionnaires postaux.(283, 284) Parmi les différents types de techniques d'échantillonnage disponibles, l'échantillonnage balancé (« balanced sampling ») des cellules du tableau croisé formé entre l'exposition (léger contrôlé, léger non-contrôlé, modéré-à-sévère contrôlé, modéré-à-sévère non-contrôlé) et l'issue (asthme, non-asthme) pour les cas et les témoins présents lors du premier niveau d'échantillonnage a été retenu. Cette stratégie permet une surreprésentation des individus présents dans les petites cellules et l'accroissement de la puissance de l'étude.(283, 284) Le biais de sélection engendré par cette méthode d'échantillonnage doit subséquemment être corrigé lors de l'analyse en considérant les fractions d'échantillonnage (méthode décrite plus loin dans la présente section).(284)

De façon à identifier le nombre de cas et de témoins à sélectionner lors du second niveau d'échantillonnage, des calculs de puissance ont également été réalisés. Selon les différentes comparaisons planifiées chez les enfants de mères asthmatiques, il a été défini que si des questionnaires étaient transmis à 2307 enfants, la puissance statistique varierait entre 25% et 97%. En fonction du niveau de contrôle et de sévérité, le détail est le suivant : 500 enfants dont les mères avaient un asthme léger et contrôlé pendant la grossesse (catégorie de référence), 500 enfants dont les mères avaient un asthme léger et non-contrôlé (puissance de 76%), 29 enfants dont les mères avaient un asthme modéré-à-sévère et contrôlé (puissance de 25%), 1278 enfants dont les mères avaient un asthme modéré-à-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse (puissance de 97%). Dans les deux derniers cas, la totalité des enfants disponibles a été sélectionnée.

Puisque la sélection était faite à partir d'une étude de cas-témoins imbriquée dans une cohorte, le même enfant pouvait être présent à plusieurs reprises lors du premier niveau d'échantillonnage (comme témoin pour différents cas, et éventuellement en tant que cas), mais contribuait à différentes quantités de

personne-temps. Cela signifie également que cet enfant pouvait être sélectionné plus d'une fois lors du second niveau d'échantillonnage. Pour éviter d'envoyer plus d'un questionnaire à certaines mères, des critères particuliers ont été retenus pour ce second niveau d'échantillonnage :

- 1) la méthode d'échantillonnage aléatoire sans remplacement a été retenue;
- 2) la sélection a été faite en utilisant les NAMs;
- 3) les cas ne pouvaient contribuer qu'aux cas lors de l'échantillonnage;
- 4) les témoins étaient sélectionnés parmi ceux qui étaient des « non-cas » à la fin du suivi;
- 5) si un témoin était sélectionné plus d'une fois, une des ses « présences » était par la suite sélectionnée aléatoirement.

Le numéro d'identification unique attribué à chaque cas et chaque témoin sélectionné a permis leur identification précise et le lien des données obtenues par questionnaire avec celles des banques de données.

Le fait d'avoir une vaste cohorte initiale et de sélectionner 20 témoins par cas lors du premier niveau d'échantillonnage de l'étude a permis de minimiser le potentiel de sélection multiple d'un enfant au second niveau d'échantillonnage. Pour vérifier l'impact des critères employés lors de la seconde étape d'échantillonnage et l'étendue du biais ayant pu être introduit par la méthode de sélection, des analyses ont été conduites à partir de l'échantillon de cas et de témoins retenus au second niveau d'échantillonnage et de toutes les variables disponibles dans la banque de données. Ces résultats ont été comparés à ceux de l'analyse des cas et des témoins sélectionnés au premier niveau d'échantillonnage (cas-témoins imbriqués dans la cohorte), ainsi qu'à ceux de la cohorte.

La méthodologie employée pour réaliser les analyses statistiques ayant trait à la seconde étape de l'étude était la régression logistique non-conditionnelle. En raison du nombre élevé de variables confondantes potentielles à inclure dans les analyses multivariées pour la deuxième étape, une stratégie systématique a été employée pour faciliter la sélection du bon sous-ensemble de variables confondantes:

- 1) suite aux analyses univariées, les variables confondantes potentielles associées avec l'asthme de l'enfant avec un niveau de signification (valeur-p) de 0,20 ou moins ont été retenues;
- 2) deux modèles indépendants, incluant les variables mesurées durant la grossesse (modèle 1) et après la naissance de l'enfant (modèle 2), ont été construits et une sélection des variables de type pas-à-pas rétrograde (« backward selection »)(288) a été faite pour sélectionner deux ensembles préliminaires de variables potentiellement confondantes;
- 3) les deux modèles réduits ont été combinés en un modèle final qui a par la suite été réduit par sélection pas-à-pas rétrograde pour obtenir le modèle réduit de la deuxième étape;
- 4) un test supplémentaire pour les variables confondantes a été mené; lors de ce test, les variables éliminées aux étapes 1 et 2 ont été réentrées tour à tour individuellement dans le modèle final pour vérifier leur possible influence sur les mesures d'associations principales.

Enfin, les estimateurs de l'exposition ont été corrigés en utilisant les fractions d'échantillonnage et les différents estimateurs β du contrôle et de la sévérité de l'asthme maternel obtenus lors du premier niveau d'échantillonnage selon la méthode décrite par Collet et al.(284)

Seules les variables ayant trait à l'asthme maternel nécessitaient une correction, car nous avons fait la sélection du second niveau en utilisant le tableau croisé du contrôle et de la sévérité de l'asthme maternel – asthme de l'enfant et n'était pas influencée par la prévalence des autres variables étudiées.(284) De cette façon, les mesures d'association finales pour l'exposition ont été calculées.

Tel que décrit par Collet et al.,(284) la formule utilisée pour la correction de chaque β ($\beta_{corrected}$ ou β_{corr}) est la suivante :

$$\beta_{corrected} = \beta_{2adj} + \ln(S_2) + \ln(S_3) - \ln(S_1) - \ln(S_4)$$

ceci équivaut à :

$$\beta_{corrected} = \beta_{2adj} + \ln \left[\frac{N_1 N_4 n_2 n_3}{N_2 N_3 n_1 n_4} \right]$$

où, pour ces deux formules :

β_{2adj} : β obtenu lors de la régression logistique multivariée de l'étude cas-témoins réalisée lors du second niveau d'échantillonnage;

$\ln(S_x)$: log naturel de la fraction d'échantillonnage (S), i.e. rapport obtenu entre le nombre d'enfants sélectionnée au second niveau d'échantillonnage (n) et lui présent au premier niveau d'échantillonnage (N) et ce, pour chacune des cellules du tableau croisé (1 : exposé et asthmatique; 2 : exposé et non-asthmatique; 3 : non-exposé et asthmatique; 4 : non-exposé et non-asthmatique).

L'obtention des estimateurs β corrigés permet par la suite le calcul des odds ratios (OR) ajustés et corrigés :

$$OR = e^{\beta_{corr}}$$

La variance (var) doit également être corrigée selon la formule suivante :

$$\text{var}(\beta_{corr}) = \text{var}(\beta_1) + \text{var}(\beta_{2adj}) - \text{var}(\beta_{2crude})$$

où :

β_1 : β obtenu lors de la régression logistique conditionnelle multivariée de l'étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte, réalisée lors du premier niveau d'échantillonnage;

β_{2crude} : β obtenu lors de la régression logistique univariée de l'étude cas-témoins réalisée lors du second niveau d'échantillonnage.

Cette formule pour la variance équivaut à :

$$\text{var}(\beta_{corr}) = \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} + \frac{1}{N_3} + \frac{1}{N_4} + \text{var}(\beta_{2adj}) - \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} + \frac{1}{n_4} \right]$$

L'intervalle de confiance à 95% pour chaque odds ratio corrigé et ajusté peut donc être calculé selon la formule suivante :

$$95\%CI = e^{\ln \beta_{corr} \pm 1.96 \sqrt{\text{var}(\beta_{corr})}}$$

4.7 Méthodologie – Étude 2

À la suite de l'étude sur l'incidence d'asthme chez les enfants de mères asthmatiques, une deuxième étude a été entreprise dans le but de dresser un portrait plus complet du développement de l'asthme chez l'enfant durant les 10 premières années de sa vie. En utilisant les informations provenant des banques de données et du questionnaire postal, les effets indépendants de 47 déterminants potentiels, mesurés pendant la grossesse et après la naissance de l'enfant, ont été examinés.

Le devis retenu pour cette étude était celui d'une étude de cas-témoins impliquant une stratégie à deux niveaux d'échantillonnage, soit le premier niveau impliquant une étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte d'enfants et le second niveau impliquant une étude cas-témoins à partir d'un échantillon de cas et de témoins provenant du premier niveau d'échantillonnage.

La méthodologie employée était similaire à celle décrite à la section 4.6 (étude 1 – association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme maternel et l'incidence d'asthme chez l'enfant). Toutefois, cette étude est basée sur les cas et les témoins sélectionnés de la cohorte entière d'enfants nés de mères asthmatiques (8 226 enfants) et non-asthmatiques (18 039 enfants).

De façon à identifier le nombre de cas et de témoins à sélectionner lors du second niveau d'échantillonnage, des calculs de puissance ont également été réalisés. La puissance statistique de l'analyse comparant les 2 307 enfants de mères asthmatiques et 200 enfants de mères non-asthmatiques est de 100%.

Des détails supplémentaires sur la méthodologie employée pour cette étude sont disponibles au chapitre 6 (étude 2 – Déterminants de l'incidence d'asthme chez l'enfant).

4.8 Méthodologie – Étude 3

Pour évaluer l'impact de l'asthme de la mère et de son niveau de contrôle et de sévérité pendant la grossesse sur l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique, un devis de cohorte a été retenu. Comparativement à un devis de cas-témoins, où un certain nombre d'enfants seraient sélectionnés comme témoins pour chaque cas, le devis de cohorte comporte l'avantage de considérer tous les enfants présents dans la cohorte et à risque de développer l'issue à l'étude à chaque moment où un cas survient au cours du suivi (« riskset »). Deux études de cohortes ont été conduites indépendamment pour l'étude de chacune des issues investiguées.

Le manuscrit présenté au chapitre 7 décrit le détail de la méthode employée. En résumé, la cohorte constituée des enfants des 8226 mères asthmatiques et 18 039 non-asthmatiques a été utilisée pour la première série d'analyse où l'exposition principale était l'asthme de la mère pendant la grossesse. Dans un second temps, pour évaluer l'effet du niveau de contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse, une analyse a été réalisée uniquement parmi les enfants des mères asthmatiques. À noter qu'en raison du faible nombre de mères ayant un asthme modéré-à-sévère contrôlé, les catégories de contrôle et de sévérité d'asthme modéré-à-sévère contrôlé et non-contrôlé ont été combinées pour les fins de cette étude. Les taux de dermatite atopique et de rhinite allergique ont d'abord été évalués (intervalles de confiance à 95% calculés selon la méthode décrite par Rothman).(273) L'évaluation des tendances a été faite en comparant les intervalles de confiance; un chevauchement de celles-ci indiquant l'absence de différences statistiquement significatives entre les groupes. Pour chacune des analyses, un modèle de régression de Cox a été utilisé. Une sélection des variables de type pas-à-pas rétrograde (« backward selection ») a été effectuée, de façon manuelle, selon la méthode de Greenland illustrée à la section 4.6.1.(288)

4.9 Aspects éthiques

Nous avons obtenu les autorisations de la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI; #05 00 46) et celui du comité d'éthique institutionnel de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour l'ensemble des études constituant la présente thèse

avant leur mise en route. L'obtention de ces sanctions était obligatoire avant d'entreprendre ce type de recherche, en particulier pour permettre la sélection des enfants et obtenir de la RAMQ les adresses des mères.

Fait à noter, il s'agit de l'une des premières fois au Québec que de telles autorisations sont accordées pour l'utilisation de banques de données en vue de sélectionner des individus pour les interroger directement via un questionnaire postal dans un contexte de recherche.

La confidentialité de l'information provenant des banques de données a été garantie par l'encryption des NAMs. Toutefois, les adresses et l'identité des mères sélectionnées ont été préservées soigneusement en leur attribuant un second identifiant unique. De plus, un nombre limité de chercheurs avait accès au fichier d'adresses original.

Pour des raisons éthiques, des questionnaires n'ont pas été transmis aux mères d'un enfant décédé, aux familles de mères décédées et aux mères dont l'enfant n'avait pas la même adresse de correspondance. De même, pour des motifs pratiques, les mères dont l'adresse de correspondance n'était pas au Canada n'ont pas été contactées.

4.10 Financement

Nous avons obtenu du financement pour les projets constituant cette thèse des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC; 184 575 \$ pour 2004-2007). Une bourse de recherche doctorale de la Fondation K.M. Hunter-IRSC (2003-2006) a également été attribuée à l'auteure de cette thèse. Par ailleurs, les résultats découlant de la thèse ont été présentés dans divers congrès et des bourses de diffusion des résultats et des prix ont été obtenus. Les détails sont disponibles dans le curriculum vitae de l'auteure situé à la fin de la présente thèse.

CHAPITRE 5

Étude 1

Le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant

L'objectif premier de cette thèse était d'étudier dans quelle mesure le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse étaient associés à l'incidence d'asthme chez l'enfant, au cours de ses 10 premières années de vie. Cette étude a été réalisée chez les mères et les enfants assurés par la RAMQ pour leurs médicaments prescrits.

En plus des résultats de cette étude, décrits dans le manuscrit, des résultats additionnels sont présentés à la section 5.2.

5.1 Manuscrit

Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Malo JL, Perreault S, Forget A, Blais L.
Control and severity of asthma during pregnancy are associated with the incidence of asthma in the offspring: Two-stage case-control study.

European Respiratory Journal, soumis le 13 mai 2008 (en révision).

**CONTROL AND SEVERITY OF ASTHMA DURING PREGNANCY ARE
ASSOCIATED WITH THE INCIDENCE OF ASTHMA IN THE OFFSPRING:
TWO-STAGE CASE-CONTROL STUDY**

Submitted to European Respiratory Journal
on May 13, 2008 (in review)

Marie-Josée Martel PhD student¹, Évelyne Rey MD, MSc²,
Marie-France Beauchesne PharmD^{1,3}, Jean-Luc Malo MD⁴, Sylvie Perreault PhD¹,
Amélie Forget MSc⁴, Lucie Blais PhD^{1,4}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Department of Obstetric and Gynecology, CHU Ste-Justine, Montréal, Québec,
Canada

³ Pharmacy Department, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec,
Canada

⁴ Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Correspondence and reprint requests to: Lucie Blais
Université de Montréal
Faculté de pharmacie
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec) Canada H3C 3J7

Version: October 3, 2008

Funding :This research was entirely funded by the Canadian Institutes for Health Research and was independent of the funder.

Keywords : Administrative health databases, Childhood asthma, Control, Maternal asthma, Postal questionnaire, Pregnancy.

Text word count: 4 035 words

ABSTRACT

The extent to which childhood asthma incidence is influenced by asthma control and severity during pregnancy is unknown. We studied this association within the child's first 10 years of life.

A two-stage case-control study, nested in a cohort of 8226 children of asthmatic mothers was conducted using 3 interlinked databases of Quebec and mailed questionnaires. 2681 asthmatic children and 30381 age-matched controls were selected (up to 20 controls/case; stage1), and 3254 selected mothers were mailed questionnaires to obtain additional information (stage2). Asthma control and severity was defined using validated indexes and childhood asthma incidence, based on at least one asthma-related diagnosis and prescription received within 2 years. 44 confounders were considered.

Compared with children of mild controlled asthmatic mothers, children whose mothers had moderate-to-severe uncontrolled asthma during pregnancy had an increased risk of asthma (aOR:1.27 95%CI:1.06-1.52). No increased risk was observed for children of mild uncontrolled and moderate-to-severe controlled mothers.

Based on one of the largest studies of children of asthmatic mothers, a significant increase in asthma risk was demonstrated among children whose mothers had poor control and increased severity of asthma during pregnancy, indicating that this element should be added to the expanding list of determinants of childhood asthma. As it constitutes a risk factor on which pregnant asthmatic women can intervene, it is of great importance for physicians to optimally treat asthmatic women during pregnancy and to encourage women to be adherent to the prescribed asthma medications.

INTRODUCTION

In the last decade in western countries, asthma has been reported to be present in 4 to 18% of children under age 10.[1-5] The maternal history of asthma is one of the most studied risk factors for childhood asthma and many studies have defined it as a diagnosis of asthma established at any time during the mother's life.[3;6-8] Using this definition of maternal asthma, the mother might or might not have had asthma during pregnancy. The monitoring of the asthma status during pregnancy is important since associations have been reported between the increased severity and/or lack of maternal asthma control during pregnancy and perinatal mortality and low birth weight,[9-13] whereas inconsistent associations have also been reported for prematurity and intrauterine growth restriction.[13-16]

Although many studies have investigated the relationship between maternal asthma status in pregnancy and child-related outcomes manifesting themselves soon after birth, to the best of our knowledge, no study has specifically investigated whether or not the lack of maternal asthma control during pregnancy would result in an increased risk of childhood asthma. Since up to 55% of patients suffering from asthma with a severity being moderate-to-severe may have experienced asthma exacerbations at least once during pregnancy,[17;18] this could be proposed as an important feature in the development of childhood asthma. Moreover, potential explanatory hypotheses include the impaired lung development which may result from maternal hypoxia occurring among moderate-to-severe asthmatic women experiencing uncontrolled asthma during pregnancy, or to the fact those women may have characteristics which enhance the propensity of a child to develop a type 2 T-Lymphocyte helper (Th2) biased immunity.[10;19-28]

Therefore, the present study was conducted in order to evaluate if whether or not maternal asthma control and severity during pregnancy, defined through the use of medications and the need for acute care for asthma, were associated with the incidence of asthma in the offspring in the first 10 years of life. A unique setup consisting of several interlinked health administrative databases and a mailed questionnaire allowed for the consideration of a variety of factors, which might intervene in the development of asthma in children, along with a wide range of

potential confounders related to the child, its mother and family, along with indoor and outdoor environmental characteristics, as well as dispensed medications.

MATERIAL AND METHODS

Data Sources and Study Subjects

This study was conducted using interlinked data from three administrative health databases of the province of Quebec, Canada, namely the *Régie de l'assurance-maladie du Québec* (RAMQ), MED-ECHO and the Birth and Death Registry, as well as a mailed questionnaire.

From these databases, a cohort of all asthmatic women who had at least one pregnancy between 1990 and 2002 was formed (Figure 1, Online Depository). To be considered as having asthma during a pregnancy, a woman had to have filled at least one prescription for an asthma medication and had to have at least one diagnosis for asthma recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases either two years before or during pregnancy.[29]

Subsequently, a sub-cohort of singletons born to women from the cohort was selected. Children were followed from birth until their end of drug insurance coverage, their 10th birthday or December 31, 2002, whichever occurred first. For women who had more than one delivery between 1990 and 2002, only one child per woman was retained in the sub-cohort in order to limit the correlation between children and to avoid asking a mother to fill more than one questionnaire. Moreover, to limit the duration of the period for which the information had to be recalled by the mother when answering the questionnaire, the child born the closest to 2002 was retained in the sub-cohort of singletons.

Study Design

A case-control design with a two-stage sampling strategy was used for this study. The first-stage of sampling corresponded to a case-control study nested in the sub-cohort of singletons, while the second-stage of sampling corresponded to the sampling of a proportion of cases and controls for which a questionnaire was mailed to the mother. The second-stage was performed because some potential confounding variables, such as parental lifestyle and living environment during and

after pregnancy, were not available in the administrative databases. For the second-stage, balanced sampling from each cell of the first-stage exposure-outcome cross-table was performed to allow increasing study power by ensuring an over-representation of small cells.[30;31]

Methods

Operationally and in relation with the first-stage of sampling from the sub-cohort, a child was considered as a case if he/she had received at least one diagnosis of asthma (ICD-9 code: 493) and a prescription for an asthma medication recorded in the databases within a 2-year period. Asthma diagnostic codes recorded in the RAMQ Medical Services database and data on medications recorded in the RAMQ Prescriptions database have been previously found to be valid and precise.[32;33] Up to twenty controls per case were selected using density sampling and were matched to cases on the age at diagnosis.[34] For cases, the index date (i.e. date of occurrence of asthma) was defined as the later date between the first occurrence of a diagnostic code and a filled prescription for asthma occurring within a 2-year period. For controls, the index date corresponded to the day he/she was selected, that is the day his/her matched case was identified.

The questionnaire sent as part of the second-stage of sampling contained 15-pages, which included a total of 40 questions and was divided into 5 sections: general information, maternal, paternal and siblings' health, lifestyle habits, environment and child's health. The questionnaire was available both in French and English. In order to increase the questionnaire's response rate, a postal reminder card and a second copy of the questionnaire were sent to the mothers one month apart, and a 10\$CAN compensation was issued to women who sent back a completed questionnaire. To ensure the quality of the data, the questionnaire was pre-tested and double-entry of questionnaire information was made by two research assistants in two independent Access databases. Additional details may be found in Martel et al.[35]

For ethical purposes, mothers of a deceased child, families of deceased mothers, along with mothers whose child did not have the same mailing address were not eligible for the second-stage of the study, and for practical purposes, nor were mothers whose mailing addresses were outside Canada. Approvals from the Hôpital

du Sacré-Coeur's ethics board and the *Commission d'accès à l'information du Québec* were obtained prior to proceeding with the study.

Exposure Definition

Maternal asthma control and severity during pregnancy were measured with validated indexes based on the use of medications and acute care for asthma,[36] as stated in the definitions of control and severity of the Canadian Asthma Consensus Guidelines.[37] Four categories of exposure were defined using the various combinations of maternal asthma control and severity: mild controlled, mild uncontrolled, moderate-to-severe controlled and moderate-to-severe uncontrolled. Details on the exposure definition are available in the Online Depository.

Confounding Variables

A total of 44 risk factors for the development of childhood asthma were obtained via the database or the questionnaire and were used as potential confounders in the analyses. They were related to the child's health, maternal socio-demographics, pregnancy, maternal medical conditions, paternal and siblings' health, parental lifestyle and environment. Details on confounding variables can be found in the Online Depository.

Statistical Analysis

From the sub-cohort of children, the overall rate of childhood asthma was first estimated. For the first-stage of sampling, crude and adjusted rate ratios (RRs) of the association between maternal asthma control and severity during pregnancy and the incidence of childhood asthma were obtained using conditional logistic regression models. All potential confounding variables available from the databases were included in this model and backward selection of variables was used to obtain the final first-stage model.[34]

For the second-stage of sampling, a logistic regression model was fitted using the subset of cases and controls for which the questionnaire was completed. Consequently, for these cases and controls, information on confounding variables from the databases and from the questionnaire was available. To select the right subset of confounders at the second-stage, since the number of potential

confounders collected was rather large, a systematic strategy based on backward variable selection was employed (please see the Online Depository). To produce the final main estimates, odds ratios (ORs) found at the second-stage sampling were then corrected using the sampling fractions and estimates found at the first-stage of sampling, according to the technique proposed by Collet et al.[31]

Missing values were present in low proportion for variables collected in the questionnaire (71% of questionnaire variables had between 0% and 5% of missing values and 29%, between 5% and 13%). Details on how missing values were handled are available in the Online Depository.

Sensitivity analyses were also conducted in this study: 1) separate analysis of cases and controls who were respectively responders and non-responders to the questionnaire were carried, by including in the regression models variables from the databases only (first-stage of sampling), and 2) analysis with cases and controls who had complete information both for the first-stage and second-stage variables (databases and questionnaire).

Confidence intervals at 95% were calculated for RRs and ORs and all analyses were performed using the SAS 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

A total of 10 512 pregnancies of 8226 asthmatic mothers were selected from the database (Figure 1, Online Depository). A total of 8226 children were part of the sub-cohort forming the base of this study, since only one child per woman was to be retained. In this sub-cohort, the incidence of childhood asthma was of 32.6% (95%CI: 31.6% - 33.6%). At the first-stage of sampling, a total of 2681 childhood asthma cases were identified and 30 318 matched controls were selected (Figure 5.1, Online Depository). Table 5.1 displays the characteristics of those cases and controls, along with crude RRs for the association between variables originating from the 3 interlinked databases and childhood asthma. Details of multivariate analyses of the first-stage of the study are available upon request.

A total of 1429 of the 3254 postal questionnaires, mailed as part of the second-stage of the study, were received from asthmatic mothers during the 23 weeks allocated to this process. This yielded a response rate of 44% (671 cases and 758 controls). No major disparities were found between responders and non-responders when comparisons were made on all available database variables (data available upon request). Sixty-six questionnaires had to be discarded as the questionnaires had been filled for another child of the family. This subsequently provided a total of 1363 questionnaires to be used in the second-stage analysis (639 cases and 724 controls). The characteristics obtained via the questionnaire of those cases and controls along with crude ORs for the association between individual potential confounding variables and childhood asthma are displayed in the Online Depository (Table 5.4). Crude statistically significant reductions in the risk of childhood asthma were found for breastfeeding, maternal atopy, living in the countryside (farm without farm animals) from birth until the index date, presence of pets at home in pregnancy and from birth until the index date, daycare attendance, presence of a wood-burning fireplace during pregnancy and from birth until the index date, main type of heating system involving wood in home from birth until the index date. Crude statistically significant increases in the risk of childhood asthma were found for newborn's administration of O₂ in hospital after birth, diagnosis of a broncho-pulmonary disease, allergies developing prior index date, annual family income on the year of delivery \leq 18 000\$CAN, paternal history of asthma, and history of asthma in siblings.

Adjusted ORs for the final estimates – second-stage estimates adjusted for variables obtained from the databases and questionnaire and corrected for sampling fractions – are presented in Table 5.2. The increased risk of childhood asthma found in the first-stage analysis for children of mothers with moderate-to-severe uncontrolled asthma during pregnancy compared with mothers with mild controlled asthma remained statistically significant in the final analysis (adjusted OR: 1.27, 95%CI: 1.06 to 1.52). There were also no statistically significant increases in the risk of asthma for children of mothers who had mild uncontrolled asthma and moderate-to-severe controlled asthma during pregnancy. Table 5.2 also presents variables statistically significantly associated with increases (male gender, previous diagnosis of atopic dermatitis and broncho-pulmonary disease, antibiotic prescription between birth and index date or within the 6 first months of life, newborn's administration of

O₂, mother receiving social welfare, child always living with its mother prior index date, antibiotic prescription during pregnancy, paternal and sibling's history of asthma) and reductions (breastfeeding, maternal atopy, daycare attendance, presence of a wood-burning fireplace and presence of pets in the home prior index date) in the risk of childhood asthma.

Sensitivity analyses conducted did not sizably modify the results (data available upon request).

DISCUSSION

The present study showed a statistically significant relationship between the lack of control and increased severity of maternal asthma during pregnancy and the incidence of asthma in the offspring. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate this association and the results suggest that among children who possess a more analogous genetic background in terms of maternal asthma, the incidence of childhood asthma is influenced by the presence or absence of certain familial characteristics or environmental exposures during pregnancy and childhood, as well as the control and severity of their mother's asthma during pregnancy.

Fetal hypoxia has been put forward as a potential mechanism to explain the link between the lack of maternal asthma control during pregnancy and a child's adverse outcomes. It has been suggested that child development could be altered by fetal hypoxia induced by an impairment in maternal oxygenation, as a consequence of maternal smoking or maternal asthma exacerbations.[10;20-22] As expressed by Dombrowski, in pregnancy, "poor control of asthma leading to chronic or episodic fetal hypoxia is thought to be important".[20] As childhood asthma has been associated with an impaired development of the lungs,[21;38;39] uncontrolled maternal asthma during pregnancy, especially in the course of asthma exacerbations, could trigger a transient but important hypoxic state in the fetus which by affecting lung development, could subsequently increase the likelihood of the baby to develop asthma during childhood.[23]

Conversely, the neonatal T-cell switching between Th1 and Th2 lymphocyte type has been proposed as a mechanism affecting the propensity of children to develop asthma.[27;40] Environmental triggers, such as maternal allergen exposure or maternal infections during pregnancy, along with maternal antibodies and intrauterine cytokine profile, have been suspected to promote the skewing towards the expression of a Th2-type immunity in the fetus.[1;24-28] In addition, the influence of genetic factors on asthma susceptibility is known to be important.[23] Consequently and in relation with a recently proposed hypothesis,[19] a pregnant woman with uncontrolled and severe asthma during pregnancy might be providing her child with an environment and polymorphisms which could increase the risk of developing asthma.

However, despite the numerous variables considered in this study, some residual confounding may also remain, as it is possible that moderate-to-severe asthmatic mothers may be more knowledgeable of the symptoms of asthma in their children, compared to mild controlled asthmatic mothers, and therefore, might consult more readily their physician. The physician could also be more prone to investigate and diagnose asthma in the child, based on the information provided by the mother. If this phenomenon is present, it could tend to increase the odds ratio for the risk of asthma among children whose mothers had moderate-to-severe uncontrolled asthma during pregnancy. This maternal behavior is difficult to measure, but we assessed whether or not the child was living with his/her mother prior to the index date and found it was associated with an increased risk of childhood asthma. However, it did not act as a confounder, but as a predictor of childhood asthma. Furthermore, having siblings with a history of asthma was shown to be a marker of an increased risk of childhood asthma in this study, in accordance with some of the evidence from the literature.[8;41;42]

All other determinants which were statistically significantly associated with childhood asthma were weak confounders and can be described as risk factors of the outcome studied. Male gender and having previously been diagnosed with atopic dermatitis have long been known as risk factors for childhood asthma.[1;5;43-47] Being born in a family with a low socioeconomic status has also been associated with an increased risk of childhood asthma in some studies.[23;48;49] The administration of

oxygen for at least 24h after birth can be viewed as a marker of respiratory morbidity after birth and was associated with an increased risk of childhood asthma.[7;50]

Antibiotics prescribed between birth and index date or within the first 6 months of life were proxies for infections occurring shortly after birth,[51;52] and reporting of at least one diagnosis of a broncho-pulmonary diseases between birth and the index date were also indicators of infections occurring over a longer period.[7;8;42;44;45;53;54] However, it is unclear whether the observed associations could be due to the influence of childhood infections on the Th1/Th2 lymphocyte type balance, or to reversed causality, as antibiotics could have been prescribed because of asthma symptoms in a child not yet diagnosed as asthmatic.[55] As in some other studies, the number of maternal antibiotics prescriptions during pregnancy as a proxy for maternal infections was also a strong predictor for childhood asthma.[1;23] This factor has also been suggested to influence the priming of the child's Th1/Th2 immune profile prior to birth.[24] Interestingly, maternal reports of a physician's diagnosis of at least one atopic condition prior or during pregnancy were associated with reductions in the risk of childhood asthma. This finding has an opposite direction to what would be expected and a potential explanation might be that this determinant could act as an indicator of maternal behaviors among asthmatic mothers, which would tend to limit exposure to some environmental triggers of atopic manifestations.

In accordance with other previously published studies, other protective determinants of childhood asthma were breastfeeding,[48;54;56;57] daycare attendance [46;54;58] and pet exposure after birth.[5;44] Those would tend to support the hygiene hypothesis and the role of those factors in the shift toward the expression of a Th1 phenotype. Finally, the presence of a wood-burning fireplace in the child's house prior to the index date was associated with a strong reduction in the risk of childhood asthma. This determinant could act as an indicator of adequate ventilation generated by the presence of a chimney,[59] or of reduced exposure to allergens, such as mold, as wood heating could reduce the level of humidity in the household,[60] or again, as an indicator of maternal behaviors which would favor a limited exposure to environmental triggers.

It was interesting to note that a usually recognized risk factor, parental cigarette smoking, was not found to be statistically significantly associated with the risk of childhood asthma in the multivariate analyses. Although this study was well powered, crude ORs for maternal and paternal smoking during pregnancy and after the birth of the child were borderline statistically significant. It may be that the population studied here is relatively homogeneous and do not allow for the distinction of a difference between the high proportions of smokers seen in this study. The high proportion of female smokers seen here is in accordance with the situation found in Quebec, where women between 25 - 44 years old are those who smoke the most in the population and the high prevalence of smoking has been reported in individuals of lower socio-economic status.[61;62]

Some potential limitations of this study will also be discussed. Firstly, no clinical measurements are included in the databases, leaving an unexplored facet of asthma, both in the child and in the mother. However and according to Cockcroft et al., asthma severity is best described by the level of asthma medication required to obtain disease control.[60] This is where a validated definition of asthma severity and control based on medications' use established using prescriptions fillings recorded in the RAMQ database becomes a valuable tool to assess the condition of women. Those types of databases were shown to reflect the actual intake of prescribed medications,[64] help to prevent recall bias as patients are not required to remember details of the medications they took or their child took, and allows to capture drug history over a long period of time.[65] Furthermore, the definition used in this study has been validated against pulmonary function measures.[36] Nevertheless, misclassification of the exposure to asthma medications may occur but would presumably underestimate the association of interest, as it is more likely that women who did not use their medications will be classified as exposed if they had filled a prescription, than the opposite. Also, the small number of children born to women with moderate-to-severe controlled asthma during pregnancy did not allow for the estimation of a risk estimate as precise as that obtained for children born to women with mild uncontrolled or moderate-to-severe uncontrolled asthma during pregnancy.

The questionnaire strategy is probably subject to recall bias, but a recent study has demonstrated that even 10 to 15 years after giving birth, mothers could accurately and reliably report perinatal events in which they directly participated.[66] Since the vast majority of children were living with their mother for the period investigated, it is likely that they were closely involved as caregivers. Nevertheless, an imprecise measure of the potential confounders via the questionnaire might limit the ability to adjust the main estimates for those confounders. Since most of the effect sizes obtained for the retained questionnaire variables are consistent with the current literature, the magnitude of this phenomenon is likely to be minimal.

The 44% response rate for the questionnaire was not as high as expected, even if a reminder card, a second questionnaire, and a financial compensation were sent to mothers. This has affected the power of the study and thus, raises the potential of a selection bias, as responders could differ from non-responders. However, the database used at the first-stage of the study confers the advantage of providing profuse information on non-responders. Almost all of the 20 compared variables measured at first-stage were found to be distributed likewise between responders and non-responders, except for social welfare, level of education, area of residence, mode of delivery and pregnancy in the preceding year, for which small differences were observed. Furthermore, sensitivity analyses provided results that were very similar to those from the main analysis. Consequently, selection bias, if present, would have a limited impact on the results obtained.

This study's great strengths include one of the largest sample of children of asthmatic mothers studied (2681 cases and 30 318 controls born to asthmatic mothers and 1363 questionnaire responders) and its particular study design, which allowed the combination of administrative health databases with questionnaire information involving determinants related to the mother, the child and the family, perinatal events, and indoor and outdoor environmental characteristics, for the mother during pregnancy and for the child from birth up to its 10th birthday. This led to a study setting which is more representative of "real life," as it aimed at considering, within a single statistical analysis, a wide variety of variables believed to intervene in the development of childhood asthma.

Thus, those results, obtained from one of the largest studies conducted among children of asthmatic mothers, provide evidence of the influence of a lack of control and increased severity of maternal asthma during pregnancy on the incidence of asthma in the offspring and allowed for the isolation of the independent effects of numerous determinants of childhood asthma. Consequently, for children of asthmatic mothers, the control and severity of asthma during pregnancy should be added to the expanding list of potential determinants of childhood asthma. Although the control and severity of maternal asthma did not have the same influence in terms of magnitude as, for example, a previous diagnosis of atopic dermatitis in the child, family history of asthma, O₂ administration in the newborn or breastfeeding, it constitutes a risk factor on which pregnant asthmatic women can intervene, as appropriate use of asthma medications can optimise asthma control. Also, it is of great importance for physicians to adequately treat asthmatic women during pregnancy, not only for the favourable outcome of pregnancy on its own but also for the benefit of the child.

Acknowledgements

We thank Mrs Marie-Claude Giguère from the Régie de l'assurance maladie du Québec, Mrs Chantal Girard from the Institut de la statistique du Québec and Mrs Louise Légaré and collaborators from the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec for assistance with the data. We are grateful to the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study. We thank Mrs Karine Chouinard and Mrs Myriam Fortin for data entry and are also grateful to Mrs Chouinard for helping with the logistics of the study. Finally, many thanks to all women who kindly participated in this study by filling out the questionnaire.

Statement of Interest

MJM has received a doctoral research scholarship from the K. M. Hunter Foundation–Canadian Institutes for Health Research. MFB has received grant support from AstraZeneca Canada Inc, has received honoraria for education programs given to pharmacists from GlaxoSmithKline Canada Inc, Boehringer Ingelheim Canada Inc., and AstraZeneca Inc, and co-chairs the Astra-Zeneca Endowment Pharmaceutical Chair in Respiratory Health. SP is the recipient of a Chercheur Boursier Senior II salary support from the Fonds de la recherche en santé du Québec. LB has done research contracts for AstraZeneca (Canada and US) and Amgen Canada Inc, has received grant support from the Canadian Institutes for Health Research, the Fonds de la recherche en santé du Québec, and the Conseil du médicament du Québec, co-chairs the AstraZeneca Endowment Pharmaceutical Chair in Respiratory Health, and is the recipient of a Chercheur Boursier Junior II salary support from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

REFERENCES

- (1) Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR, Olsen P, Hartikainen AL. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4):723-727.
- (2) Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N, Ait-Khaled N, Anabwani G et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351(9111):1225-1232.
- (3) Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):176-181.
- (4) Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme. *Prevention et prise en charge de l'asthme au Canada*. 2000.
- (5) Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, Platts-Mills T. Asthma, type-1 allergy and related conditions in 7- and 8-year-old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern. *Respir Med* 1998; 92(2):316-324.
- (6) Rona RJ, DuranTauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(4):454-460.
- (7) Oliveti JF, Kercksmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African- American children. *Am J Epidemiol* 1996; 143(6):570-577.
- (8) Infante-Rivard C, Gautrin D, Malo JL, Suissa S. Maternal smoking and childhood asthma. *Am J Epidemiol* 1999; 150(5):528-531.
- (9) Lipkowitz MA, Schatz M, Cook TJ, Ford L, Frankel SJ, Gluck J et al. When allergies and asthma complicate pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(1):30-34.
- (10) Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6):1040-1045.
- (11) Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000; 109(9):727-733.
- (12) Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55(1):16-33.
- (13) Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61(2):169-176.
- (14) Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group*. *Chest* 1990; 98(2):389-392.
- (15) Dombrowski M, Schatz M, Wise R, Monane M, Landon M, Mabie W et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:5-12.

- (16) Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:503-509.
- (17) Murphy VE, Gibson P, Talbot PL, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5):1046-1054.
- (18) Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2):283-288.
- (19) Warner JA. Primary sensitization in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(5):426-430.
- (20) Schatz M, Zeiger RS, Claman HN. Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. *Lung Biology in Health and Disease* ed. Marcel Dekker, 1998.
- (21) Maritz GS, Morley CJ, Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Human Development* 2005; 81(9):763-771.
- (22) Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004; 94(1):136-140.
- (23) Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, Triche E, Christian DC, Leaderer BP. Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: A review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev* 2002; 24(2):176-189.
- (24) Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(1):16-21.
- (25) Donovan CE, Finn PW. Immune mechanisms of childhood asthma. *Thorax* 1999; 54(10):938-946.
- (26) Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* 2004; 89(2):97-102.
- (27) Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997; 350(9083):1015-1020.
- (28) Bousquet J, Jacot W, Yssel H, Vignola AM, Humbert M. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(2):138-147.
- (29) Martel MJ, Rey É, Beauchesne M-F, Perreault S, Lefebvre G, Forget A et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330:230-233.
- (30) Schaubel D, Hanley J, Collet JP, Bolvin JF, Sharpe C, Morrison HI et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol* 1997; 146(5):450-458.
- (31) Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiol* 1998; 9(3):309-315.

- (32) Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(8):999-1009.
- (33) Blais L, Lemièrè C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15 (4):245-252.
- (34) Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Hlth* 1989; 79(3):340-349.
- (35) Martel MJ, Rey E, Malo JL, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Determinants of the incidence of childhood asthma: Two-stage case-control study. *Am J Epi* 2008; In press.
- (36) Firoozi F, Lemièrè C, Beauchesne M-F, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007; Epub ahead of print.
- (37) Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999; 161(11 Suppl):S1-61.
- (38) Stick S. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax* 2000; 55(7):587-594.
- (39) Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of Prematurity and Intrauterine Growth on Respiratory Health and Lung-Function in Childhood. *BMJ* 1993; 306(6881):817-820.
- (40) Holt PG, Sly PD. Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997; 52(1):1-4.
- (41) Ehrlich RI, Du TD, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):681-688.
- (42) Infante-Rivard C. Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993; 137(8):834-844.
- (43) Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5):867-873.
- (44) Hessel PA., Klaver J, Michaelchuk D, McGhan S, Carson MM, Melvin D. The epidemiology of childhood asthma in Red Deer and Medicine Hat, Alberta. *Can Respir J* 2001; 8(3):139-146.
- (45) Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest* 2004; 126(4):1147-1153.
- (46) Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319(7213):815-819.

- (47) Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma* 2000; 37(7):589-594.
- (48) Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8(3):349-356.
- (49) Sin DD, Svenson LW, Cowie RL, Man SF. Can universal access to health care eliminate health inequities between children of poor and nonpoor families?: A case study of childhood asthma in Alberta. *Chest* 2003; 124(1):51-56.
- (50) Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A et al. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144(3):321-326.
- (51) Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999; 14(1):4-11.
- (52) McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1):43-50.
- (53) Raby B.A., Celedon JC, Litonjua AA, Phipatanakul W., Sredl D, Oken E et al. Low-Normal Gestational age as a Predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics* 2004; 114(3):e327-e332.
- (54) Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1):1617-1622.
- (55) Schaub B, Lauener R, Von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5):969-977.
- (56) Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139(2):261-266.
- (57) Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1):65-67.
- (58) Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153(7):653-658.
- (59) Volkmer RE, Ruffin RE, Wigg NR, Davies N. The Prevalence of Respiratory Symptoms in South-Australian Preschool-Children .2. Factors Associated with Indoor Air-Quality. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(2):116-120.
- (60) Levesque B, Lajoie P, Rhainds M, Kosatsky T, Grenier AM, Ernst P et al. Enquete sociale et de sante de 1998 au Quebec: divers determinants des maladies chroniques respiratoires. *Can J Pub Health* 2001; 92(3):228-232.
- (61) Levesque B, Rhainds M, Ernst P, et al. Asthma and allergic rhinitis in Quebec children. *Can. Respir. J.* 2004; 11:343-8

- (62) Institut de la statistique du Québec. Enquête sociale et de santé 1998. 2000. Gouvernement du Québec
- (63) Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(6):1016-1018.
- (64) De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology* 1999; 60(1):33-36.
- (65) West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995; 142(10):1103-1112.
- (66) Yawn BP, Suman VJ, Jacobsen SJ. Maternal recall of distant pregnancy events. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(5):399-405.

Table 5.1 – Characteristics of asthma cases and matched controls selected in the administrative databases (first-stage of sampling)

	Childhood asthma cases (n= 2 681)	Controls (n= 30 318)	Crude RR (95%CI)
Control and severity of maternal asthma during pregnancy			
Mild controlled	1 579 (58.9%)	19 081 (62.9%)	reference
Mild uncontrolled	526 (19.6%)	5 889 (19.4%)	1.09 (0.98 ; 1.21)
Moderate-severe controlled	7 (0.3%)	82 (0.3%)	0.99 (0.45 ; 2.21)
Moderate-severe uncontrolled	569 (21.2%)	5 266 (17.4%)	1.29 (1.16 ; 1.43)
Child			
Male gender	1 551 (57.9%)	14 299 (47.2%)	1.55 (1.42 ; 1.68)
Small-for-gestational-age	426 (15.9%)	4567 (15.1%)	1.11 (0.97 ; 1.28)
Allergic Rhinitis	73 (2.7%)	499 (1.7%)	1.63 (1.25 ; 2.14)
Atopic Dermatitis	246 (9.2%)	2 079 (6.9%)	1.44 (1.24 ; 1.67)
≥1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1159 (43.2%)	9928 (32.8%)	1.59 (1.46 ; 1.72)
Maternal socio-demographics			
≥ 35 years old at conception	176 (6.6%)	2 506 (8.3%)	0.75 (0.63 ; 0.88)
Mother receiving social welfare	2 344 (87.4%)	25 712 (84.8%)	1.29 (1.13 ; 1.46)
Education			
Missing	182 (6.8%)	2 050 (6.8%)	1.56 (1.17 ; 2.06)
< 12 years	1 656 (61.8%)	18 300 (60.4%)	1.50 (1.18 ; 1.91)
12-15 years	763 (28.4%)	8 726 (28.8%)	1.47 (1.15 ; 1.88)
> 15 years	80 (3.0%)	1 242 (4.1%)	reference
Living in rural area	484 (18.1%)	5 765 (19.0%)	0.94 (0.84 ; 1.04)
Pregnancy			
Number of prenatal visits			
0-5 visits	402 (15.0%)	4 942 (16.3%)	0.91 (0.81 ; 1.03)
6-16 visits	2 141 (79.9%)	23 873 (78.7%)	reference
> 16 visits	138 (5.1%)	1 503 (5.0%)	1.09 (0.88 ; 1.34)
≥1 obstetrician visit during pregnancy	2 243 (83.7%)	25 155 (83.0%)	1.03 (0.92 ; 1.16)
Mode of delivery			
Vaginal delivery	2 113 (78.8%)	24 439 (80.6%)	reference
Unplanned caesarean section	289 (10.8%)	3 213 (10.6%)	1.01 (0.88 ; 1.15)
Planned caesarean section	279 (10.4%)	2 666 (8.8%)	1.20 (1.05 ; 1.38)
Pregnancy in the preceding year	877 (32.7%)	9 576 (31.6%)	1.05 (0.96 ; 1.15)
Intra-nasal corticosteroids use	209 (7.8%)	2 291 (7.6%)	1.05 (0.90 ; 1.22)
Number of antibiotic prescriptions filled (mean (sd), RR for each additional prescription)	0.97 (1.13)	0.82 (1.05)	1.13 (1.09 ; 1.17)
Maternal medical conditions			
Chronic hypertension	76 (2.8%)	726 (2.4%)	1.10 (0.86 ; 1.42)
Pregnancy-induced hypertension	161 (6.0%)	1 881 (6.2%)	0.96 (0.81 ; 1.14)
Diabetes mellitus	72 (2.7%)	733 (2.4%)	1.12 (0.86 ; 1.45)
Gestational diabetes	220 (8.2%)	2 484 (8.2%)	1.00 (0.86 ; 1.17)

RR : rate ratio; sd: standard deviation.

Note: Other asthma-related variables during pregnancy are presented in Table 5.3 as additional information. They are features of the definition of maternal asthma control and severity in pregnancy.

Table 5.2 – Risk of incident asthma in children in association with the level of control and severity of maternal asthma during pregnancy.

	Adjusted OR (95%CI)
Control and severity of maternal asthma during pregnancy	
Mild controlled	reference
Mild uncontrolled	1.04 (0.87 ; 1.25)
Moderate-severe controlled	1.43 (0.54 ; 3.74)
Moderate-severe uncontrolled	1.27 (1.06 ; 1.52)
Child	
Male gender	1.50 (1.18 ; 1.91)
Atopic Dermatitis	2.05 (1.30 ; 3.24)
Antibiotic prescription between birth and index date or within the first 6 months of life	1.71 (1.33 ; 2.20)
Breastfeeding	
< 6 months	0.60 (0.44 ; 0.80)
≥ 6 months	0.75 (0.54 ; 1.04)
Unknown duration	0.67 (0.33 ; 1.38)
No breastfeeding	reference
Newborn's administration of O ₂	
> 24h in hospital after birth	1.95 (1.26 ; 3.03)
Unknown duration	1.33 (0.83 ; 2.11)
No O ₂ administration	reference
≥1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease prior index date (Wheezing, Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonia)	
No	reference
Yes	2.96 (2.28 ; 3.83)
Yes, but at unknown age	3.25 (2.11 ; 5.01)
Maternal socio-demographics	
Mother receiving social welfare	1.88 (1.39 ; 2.53)
Child always living with mother prior index date	2.65 (1.14 ; 6.17)
Pregnancy	
Number of antibiotic prescriptions filled (each additional prescription)	1.13 (1.01 ; 1.27)
Maternal health	
Maternal atopy (≥1 marker: AR, AD, hay fever or other allergies)	0.71 (0.51 ; 0.98)
Siblings' health	
Paternal history of asthma	1.46 (1.00 ; 2.13)
History of asthma in siblings	1.45 (1.09 ; 1.94)
No history of asthma in siblings	reference
No siblings	0.93 (0.69 ; 1.26)
Environment	
Presence of wood-burning fireplace in home prior index date	0.57 (0.40 ; 0.79)
Daycare attendance prior index date	0.76 (0.60 ; 0.98)
Presence of pets at home (≥2months) prior index date	0.63 (0.50 ; 0.81)

OR: odds ratio, AR: allergic rhinitis, AD: atopic dermatitis

Final multivariate analysis, reduced model combining first- and second-stage variables.

Adjusted ORs displayed are adjusted for all other variables presented in the table.

ONLINE REPOSITORY

**Control and severity of asthma during pregnancy are associated
with the incidence of asthma in the offspring.**

Marie-Josée Martel PhD student¹, Évelyne Rey MD, MSc²,
Marie-France Beauchesne PharmD^{1,3}, Jean-Luc Malo MD⁴, Sylvie Perreault PhD¹,
Amélie Forget MSc⁴, Lucie Blais PhD^{1,4}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Department of Obstetric and Gynecology, CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada

³ Pharmacy Department, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Correspondence and reprint requests to: Lucie Blais


Université de Montréal

Faculté de pharmacie

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec) Canada

H3C 3J7



Databases and Cohort Description

The RAMQ provides information on medical services for all Quebec residents and dispensed medications for Quebec residents covered by governmental insurance (approximately 43 % of Quebec's population, i.e. recipients of social aid and elderly citizens (since 1980) and adherents (since January 1997, those being mainly workers and their families without access to a private drug insurance plan). MED-ECHO provides information on acute care hospitalizations for all Quebec residents.

Details on Exposure Definition

Specifically, maternal asthma control was defined using the weekly doses of inhaled short-acting β_2 -agonists consumed, the use of oral corticosteroids and emergency room visits and hospitalizations for asthma during pregnancy. Maternal asthma severity was mainly defined according to the doses of inhaled corticosteroids filled and the use of add-on therapy for asthma (theophylline, long-acting β_2 -agonists and leukotriene-receptor antagonists). Details on the definition and related algorithm are available in references 36 and 37.

Confounding Variables

Several risk factors for the development of childhood asthma related to the mother, father, siblings, child, and environment were obtained via the database or the questionnaire, and were used as potential confounders in the analyses.

Maternal Risk Factors

Variables obtained from the database: maternal age at conception (18-34 vs ≥ 35 years old), receiving social aid (yes / no), education (< 12, 12-15, > 15 years completed), use of intra-nasal corticosteroids during pregnancy (yes/no), mean number of antibiotics prescribed per month during pregnancy (continuous), number of prenatal visits (0-5, 6-16, > 16 visits), visit to an obstetrician during pregnancy (yes / no), mode of delivery (vaginal delivery, unplanned caesarean section, planned caesarean section), having a pregnancy in the preceding year (yes / no), chronic hypertension (yes / no), pregnancy-induced hypertension (yes / no), diabetes mellitus (yes / no) and gestational diabetes (yes / no).

Variables obtained from the questionnaire: history of allergy and atopy (including allergic rhinitis, atopic dermatitis, hay fever, and other allergies – (≥ 1 marker: yes / no)), maternal weight gain during pregnancy (> 9 kg), smoking during pregnancy (yes / no), breastfeeding duration (< 6 months, ≥ 6 months, unknown duration, no breastfeeding).

Paternal Risk Factors

Variables obtained from the questionnaire: history of asthma (yes / no), history of allergy and atopy (atopic dermatitis, allergic rhinitis, hay fever, other allergies – (≥ 1 marker: yes / no)), paternal smoking during pregnancy (yes / no) and from birth until index date (yes / no).

Childhood Risk Factors

Variables obtained from the database: gender (male vs female), being small-for-gestational-age (yes / no), diagnosis of allergic rhinitis (yes / no) or atopic dermatitis (yes / no) prior to the index date, having at least one antibiotic prescription filled prior to the index date or in the first 6 months of life (yes / no).

Variables obtained from the questionnaire: atopy indicators developing prior to the index date (allergies to acetylsalicylic acid, animals, dust mites, hay fever, pollen, other aeroallergens, cutaneous allergies, mold, metal – (yes / no)), diagnosis of a broncho-pulmonary disease (wheezing, bronchiolitis or bronchitis, pneumonia – (≥ 1 diagnosis prior to the index date, diagnosis at unknown age, no diagnosis)), newborn's administration of O_2 in hospital after birth (administration for >24 h, administration of unknown duration, no administration), child's siblings' history of asthma (yes / no / no siblings), child's siblings' history of allergy and atopy (including atopic dermatitis, allergic rhinitis, hay fever, other allergies – (≥ 1 marker: yes / no / no siblings)).

Socio-Economic and Environmental Risk Factors

Variables obtained from the questionnaire: annual family income on the year of delivery ($\leq 18\ 000$ \$CAN, $18\ 001$ \$CAN- $30\ 000$ \$CAN, $\geq 30\ 001$ \$CAN), child always living with mother prior index date (yes / no), daycare attendance from birth until index date (yes / no), presence of pets at home ≥ 2 months during pregnancy (yes /

no) and ≥ 2 months prior to the index date (yes/no), presence of wood-burning fireplace in the house during pregnancy (yes / no) and prior to the index date (yes/no), area of residence during pregnancy (farm with farm animals, farm without farm animals, village or town, no answer) and prior to the index date (farm with farm animals, farm without farm animals, village or town, no answer), main type of heating system used in home during pregnancy (electric, wood, electric and wood, other) and from birth until the index date (electric, wood, electric and wood, other), presence of mold in mother's bedroom during pregnancy (yes / no), and presence of mold in child's bedroom from birth until the index date (yes / no) .

Second-stage analysis variable selection

To select the right subset of confounders at the second-stage, since the number of potential confounders collected was rather large, a systematic strategy was employed: 1) potential confounders associated with childhood asthma in a univariate manner with a p-value of at most 0.20 were retained; 2) two independent models, including variables measured during pregnancy (model 1) and after the birth of the child (model 2), were built and backward selection was used to select two preliminary sets of confounders; and 3) the two reduced models were combined in one final model which was subsequently reduced using backward selection to obtain the reduced second-stage model. As an additional test for confounding, variables eliminated in steps 1 and 2 were individually re-entered in the final model to verify if they could influence the main estimates. Additional details may be found in Reference 35 (Martel et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: Two-stage case-control study. Am J Epi 2008; In press.).

Missing values

Missing values were handled as follow: 1) for continuous variables, the mean of the values available was calculated for cases and controls separately and was assigned to cases and controls respectively; 2) missing values for categorical variables not involving the estimation of a duration were set to 0; and 3) missing values for categorical variables involving the estimation of a duration were grouped in a separate category labeled "unknown duration".

Figure 5.1

Figure 5.1 – Title: Two-stage nested case-control study course

Figure 5.1 – Legend: Description of the two-stage nested case-control study course: 1) a cohort of children of asthmatic mothers was isolated; 2) stage 1: cases and matched controls were selected from the cohort; 3) stage 2: balanced sampling was subsequently performed to obtain a sub-sample of cases and controls to which questionnaires were mailed. Information on the questionnaire response is also provided.

Figure 5.1 – Two-stage nested case-control study course

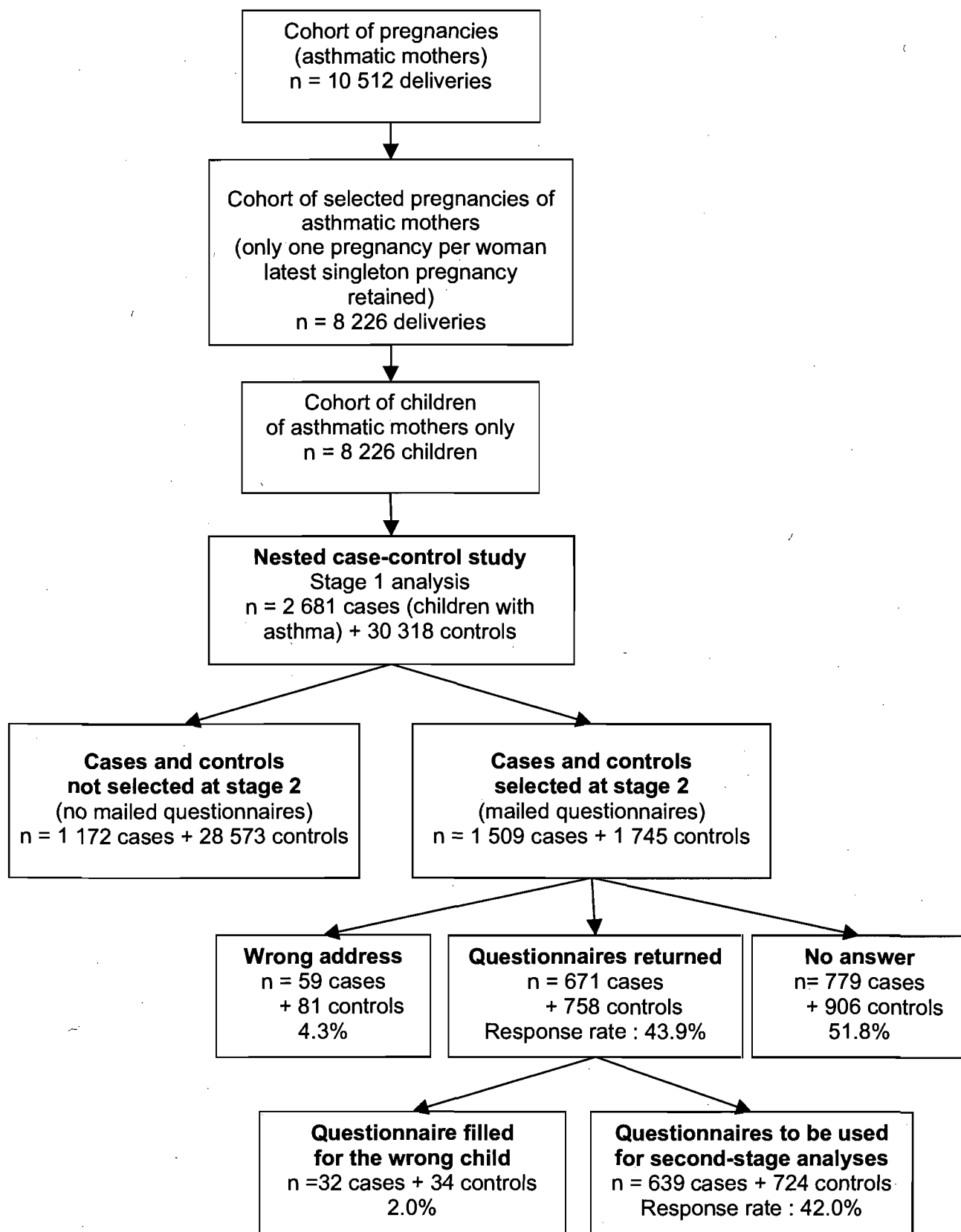


Table 5.3 – Characteristics of asthma cases and matched controls selected in the administrative databases (first-stage of sampling)*

	Childhood asthma cases (n= 2 681)	Controls (n= 30 318)	Crude RR (95%CI)
Other asthma-related variables during pregnancy*			
Inhaled corticosteroids (dose per day)			
0 µg/day	1 478 (55.1%)	18 208 (60.1%)	reference
1-500 µg/day	1 080 (40.3%)	11 041 (36.4%)	1.21 (1.11 ; 1.32)
501-1000 µg/day	88 (3.3%)	766 (2.5%)	1.39 (1.09 ; 1.76)
> 1000 µg/day	35 (1.3%)	303 (1.0%)	1.21 (0.84 ; 1.76)
Oral corticosteroids (yes/no)	299 (11.2%)	2313 (7.6%)	1.53 (1.34 ; 1.75)
Inhaled short-acting β ₂ -agonists (>3 doses/wk)	892 (33.3%)	9125 (30.1%)	1.16 (1.07 ; 1.27)
Additional controller therapy (leukotriene-receptor antagonists, long-acting β ₂ agonists and theophylline - yes/no).	50 (1.9%)	339 (1.1%)	1.43 (1.04 ; 1.96)
Emergency room visit or hospitalization for asthma (yes/no)	424 (15.8%)	3871 (12.8%)	1.27 (1.13 ; 1.43)
Respiratory specialist visit in pregnancy (>1 visit)	203 (7.6%)	1 885 (6.2%)	1.18 (1.00 ; 1.38)

RR : rate ratio.

* For reference only, as those are features of the definition of maternal asthma control and severity during pregnancy.

Table 5.4 – Characteristics of asthma cases and matched controls who answered the postal questionnaire (second-stage of sampling).

	Childhood asthma cases (n=639)	Controls (n=724)	Crude OR (95%CI)
Control and severity of maternal asthma during pregnancy			
Mild controlled	218 (29.3%)	221 (25.3%)	reference
Mild uncontrolled	188 (25.2%)	198 (23.8%)	1.08 (0.97 ; 1.20)
Moderate-severe controlled	2 (0.3%)	12 (1.4%)	1.03 (0.48 ; 2.24)
Moderate-severe uncontrolled	231 (31.0%)	303 (36.4%)	1.31 (1.18 ; 1.44)
Child			
Breastfeeding			
< 6 months	137 (21.4%)	204 (28.2%)	0.59 (0.46 ; 0.77)
≥ 6 months	105 (16.4%)	155 (21.4%)	0.60 (0.49 ; 0.80)
Unknown duration	16 (2.5%)	29 (4.0%)	0.49 (0.26 ; 0.91)
No breastfeeding	381 (59.7%)	336 (46.4%)	reference
Newborn's administration of O₂ in hospital			
> 24h after birth	91 (14.2%)	38 (5.3%)	3.15 (2.12 ; 4.68)
Unknown duration	59 (9.2%)	43 (5.9%)	1.80 (1.20 ; 2.72)
No O ₂ administration after birth	489 (76.6%)	643 (88.8%)	reference
≥1diagnosis of broncho-pulmonary disease (Wheezing, Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonia)			
Prior index date	333 (52.1%)	220 (30.4%)	3.10 (2.46 ; 3.92)
At unknown age	81 (12.7%)	43 (5.9%)	3.86 (2.58 ; 5.77)
No diagnosis	225 (35.2%)	461 (63.7%)	reference
Allergies developing prior index date (ASA, animals, dust mites, hay fever, pollen, other aeroallergens, cutaneous allergies, mold, metal)	35 (5.5%)	22 (3.0%)	1.85 (1.07 ; 3.19)
Maternal socio-demographics			
Child always living with mother prior index date	628 (98.3%)	702 (97.0%)	1.79 (0.86 ; 3.72)
Annual family income (year of delivery, in \$CAN)			
≤ 18 000\$	459 (71.8%)	414 (57.2%)	2.13 (1.52 ; 2.98)
18 001\$-30 000\$	119 (18.6%)	193 (26.7%)	1.18 (0.81 ; 1.74)
> 30 000\$	61 (9.6%)	117 (16.2%)	reference
Maternal health			
Maternal weight gain > 9kg in pregnancy	522 (81.7%)	616 (85.1%)	0.78 (0.59 ; 1.04)
Maternal atopy (≥1 marker:AR, AD, hay fever, other allergies)	513 (80.3%)	622 (85.9%)	0.67 (0.50 ; 0.89)
Paternal and siblings' health			
Paternal history of asthma	91 (14.2%)	70 (9.7%)	1.55 (1.11 ; 2.16)
History of asthma in siblings			
History of asthma in siblings	260 (40.7%)	212 (29.3%)	1.43 (1.11 ; 1.84)
No history of asthma in siblings	220 (34.4%)	256 (35.4%)	reference
No siblings	159 (24.9%)	256 (35.4%)	0.72 (0.55 ; 0.95)
History of atopy in siblings (≥1 marker: AR, AD, hay fever, other allergies)			
Yes	248 (38.8%)	231 (31.9%)	1.13 (0.88 ; 1.45)
No	234 (36.6%)	246 (34.0%)	reference
No siblings	157 (24.6%)	247 (34.1%)	0.67 (0.51 ; 0.87)

OR: odds ratio, AR: allergic rhinitis, AD: atopic dermatitis, ASA: acetylsalicylic acid

Table 5.4 – Characteristics of asthma cases and matched controls who answered the postal questionnaire (second-stage of sampling) (continued)

	Childhood asthma cases (n=639)	Controls (n=724)	Crude OR (95%CI)
Parental lifestyle			
Maternal smoking during pregnancy	388 (60.7%)	409 (56.5%)	1.19 (0.96 ; 1.48)
Maternal smoking from birth until index date	400 (62.6%)	427 (59.0%)	1.16 (0.94 ; 1.45)
Paternal smoking during pregnancy	241 (37.7%)	249 (34.4%)	1.16 (0.93 ; 1.44)
Environment			
Area of residence during pregnancy			
Countryside			
Farm with farm animals	7 (1.1%)	14 (1.9%)	0.54 (0.22 ; 1.35)
Farm without farm animals	122 (19.1%)	153 (21.1%)	0.86 (0.66 ; 1.12)
Village or town	484 (75.7%)	522 (72.1%)	reference
Missing	26 (4.1%)	35 (4.8%)	0.80 (0.48 ; 1.35)
Area of residence from birth until index date			
Countryside			
Farm with farm animals	11 (1.7%)	22 (3.0%)	0.53 (0.25 ; 1.10)
Farm without farm animals	142 (22.2%)	198 (27.4%)	0.76 (0.59 ; 0.97)
Village or town	460 (72.0%)	484 (66.9%)	reference
Missing	26 (4.1%)	20 (2.8%)	1.37 (0.75 ; 2.48)
Presence of pets at home (≥2months) in pregnancy	319 (49.9%)	410 (56.6%)	0.76 (0.62 ; 0.95)
Presence of pets at home (≥2months) from birth until index date	336 (52.6%)	478 (66.0%)	0.57 (0.46 ; 0.71)
Daycare attendance from birth until index date	268 (41.9%)	385 (53.2%)	0.63 (0.51 ; 0.79)
Presence of wood-burning fireplace in home during pregnancy	88 (13.8%)	154 (21.3%)	0.59 (0.44 ; 0.79)
Presence of wood-burning fireplace in home from birth until index date	108 (16.9%)	207 (28.6%)	0.51 (0.39 ; 0.66)
Main type of heating system used in home during pregnancy			
Electric	492 (77.0%)	522 (72.1%)	1.09 (0.79 ; 1.49)
Wood	32 (5.0%)	52 (7.2%)	0.71 (0.42 ; 1.20)
Electric and Wood	30 (4.7%)	52 (7.2%)	0.67 (0.39 ; 1.14)
Other	85 (13.3%)	98 (13.5%)	reference
Main type of heating system used in home from birth until index date			
Electric	491 (76.8%)	497 (68.7%)	1.00 (0.71 ; 1.42)
Wood	23 (3.6%)	49 (6.8%)	0.48 (0.26 ; 0.86)
Electric and Wood	53 (8.3%)	105 (13.5%)	0.51 (0.32 ; 0.81)
Other	72 (11.3%)	73 (10.1%)	reference
Presence of mold in mother's bedroom during pregnancy	63 (9.9%)	77 (10.6%)	0.92 (0.65 ; 1.31)
Presence of mold in child's bedroom from birth until index date	69 (10.8%)	78 (10.8%)	1.00 (0.71 ; 1.41)

OR: odds ratio, AR: allergic rhinitis, AD: atopic dermatitis

5.2 Résultats additionnels

Bien que le manuscrit expose les résultats les plus importants provenant de cette étude, il est d'intérêt de présenter certaines des étapes intermédiaires, ainsi que les résultats d'analyses additionnelles. La présente étude inclut les 1 363 questionnaires reçus des mères asthmatiques. Les 215 questionnaires obtenus des mères non-asthmatiques sont utilisés dans une seconde étude sur l'incidence d'asthme chez l'enfant, présentée au chapitre 6.

5.2.1 Courbes de survie et précisions sur les analyses présentées

Les figures 5.2 (a,b,c – asthmatiques et non-asthmatiques) et 5.3 (a,b,c – selon le niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme maternel) présentent les courbes de survie (Hazard functions) visant à vérifier la proportionnalité des hazards pour le risque d'asthme chez les différents groupes d'exposition étudiés et décrits dans les chapitres 5 et 6. On constate qu'en général, les courbes ont des trajectoires relativement proportionnelles ou parallèles et ne se croisent pas de façon notable, fournissant l'évidence que l'utilisation de la régression de Cox serait appropriée pour effectuer des analyses sur l'incidence d'asthme à partir de ces cohortes.

Par ailleurs, lors des analyses multivariées, puisqu'il était difficile d'identifier précisément les variables potentiellement confondantes influençant le plus l'association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant, celles-ci ont été étudiées en sous-groupes (selon les regroupements décrits dans le manuscrit). Les groupes de variables influençant le plus l'association entre le niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme maternel et l'asthme chez l'enfant sont : les variables socio-économiques maternelles, celles liées à l'enfant, à l'environnement, à la santé du père et de la fratrie, à la grossesse et finalement, les variables liées à la santé de la mère.

5.2.2 Analyse comparative des études de cohorte, de cas-témoins imbriqué dans la cohorte et de cas-témoins.

L'incidence d'asthme chez l'enfant était de 32,6% (IC95%: 31,6%-33,6%) dans la cohorte des 8 226 enfants de mères asthmatiques et de 14,1% (IC95%: 13,6%-14,6%) dans la cohorte des 18 039 enfants de mères non-asthmatiques. Le contrôle

et la sévérité de l'asthme pendant la grossesse a été défini comme étant léger contrôlé, léger non-contrôlé, modéré-à-sévère contrôlé et modéré-à-sévère non-contrôlé chez respectivement 63,8%, 18,9%, 0,4% et 16,9% des femmes.

Pour permettre de valider que la sélection des échantillons avait été effectuée de façon adéquate, les résultats obtenus lors de l'étude de cas-témoins imbriquée dans la cohorte (niveau 1) et de l'étude de cas-témoins (niveau 2) ont été comparés à ceux de l'étude de cohorte, obtenus à partir d'un modèle de régression de Cox. Les résultats des trois analyses multivariées sont disponibles au tableau 5,5. À noter que dans l'analyse de la cohorte, les prescriptions d'antibiotiques reçues par l'enfant et les diagnostics de rhinite allergique et de dermatite atopique sont définies en tant que variables dépendantes du temps (« time-dependent variables »). L'analyse de régression logistique conditionnelle (niveau 1) et l'analyse de régression logistique non-conditionnelle (niveau 2, considérant les fractions d'échantillonnage et incluant uniquement les variables disponibles dans les banques de données) sont également présentées au tableau 5,5. Des résultats très similaires ont été obtenus entre la cohorte et l'étude de cas-témoins imbriquée dans la cohorte (niveau 1) : les enfants nés de mères ayant eu un asthme modéré-à-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse ont un risque accru statistiquement significatif de 23% de développer l'asthme. Les résultats de l'analyse du niveau 2 sont aussi comparables, mais la taille d'échantillon réduite et la perte de puissance statistique en résultant ont augmenté la variabilité des résultats. Le fait que les résultats obtenus au cours de ces diverses analyses soient similaires apporte une certaine évidence qu'un biais de sélection, s'il est présent, est potentiellement faible.

5.2.3 Description du processus impliquant les questionnaires

Tel que mentionné précédemment, un questionnaire postal a été transmis pour obtenir les informations nécessaires à la deuxième étape des études investiguant l'asthme de l'enfant (étude 1 sur l'impact du contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'étude 2 sur les déterminants de l'asthme de l'enfant). Cette section vise à présenter de plus amples détails sur le processus impliquant les questionnaires.

En tout, près de 16 mois ont été requis pour obtenir les données nécessaires à la deuxième étape de l'étude et les coûts d'administration totaux ont été de \$65 000. Les tableaux 4.1 et 5.6 montrent respectivement les étapes-clé et détaillent les différents coûts associés au processus.

Un total de 3 804 questionnaires ont été postés et 1 653 questionnaires remplis ont été retournés (43,5%). Les tendances dans le taux de réponse au questionnaire au cours des 23 semaines allouées pour ce processus sont disponibles à la figure 5.3. On peut constater que la majorité des questionnaires étaient retournés dans les trois semaines suivant chaque envoi.

Après avoir retiré 75 questionnaires, dû à certaines évidences démontrant qu'ils avaient été remplis pour le mauvais enfant, 1 578 questionnaires ont été retenus pour le second niveau de l'étude (41,5%). Le tableau 5,7 présente le nombre de cas et de témoins sélectionnés à chacune des étapes de l'étude (niveau 1, sélection au niveau 2, nombre de questionnaires disponibles pour les analyses).

En raison du taux de réponse, la possibilité d'un biais de sélection est plausible. Heureusement, les banques de données fournissent 20 variables pour lesquelles la comparaison peut être faite entre les répondants et les non-répondants aux questionnaires. Les tableaux 5,8a (femmes asthmatiques et non-asthmatiques) et le tableau 5,8b (femmes asthmatiques seulement) montrent la distribution des variables pour les cas et les témoins, ainsi que les valeurs de p obtenues à partir du test de Chi-carré de Pearson comparant les répondants et les non-répondants. On voit que les répondants et non-répondants sont similaires pour la grande majorité des variables, indiquant que s'il est présent, un biais de sélection aurait un impact limité sur les résultats de l'étude.

5.2.4 Analyses de l'incidence d'asthme, stratifiées selon le genre de l'enfant

Tel que décrit au cours de la revue de la littérature, les différences entre les garçons et les filles, en terme de développement du système respiratoire et de la prévalence de l'asthme, sont bien connues. En raison de l'information limitée disponible quant à l'impact du statut asthmatique de la mère pendant la grossesse et le risque d'asthme selon le sexe de l'enfant, il a été jugé pertinent de procéder à une analyse de cette

question en stratifiant selon cette variable. Les informations provenant des banques de données et des questionnaires ont été utilisées pour cette étude.

Au cours des 10 premières années de vie et parmi les enfants nés de mères asthmatiques, l'asthme s'est développé chez 13,7% des filles et 18,9% des garçons. Les tableaux 5.9a et 5.9b présentent les résultats des analyses multivariées pour ces deux groupes d'enfants. Une augmentation du risque d'asthme s'approchant de la signification statistique a été observée chez les filles nées de mères dont l'asthme était modéré-a-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse (aOR: 1.24, IC95%: 0.98-1.58), comparativement aux filles nées de mères dont l'asthme était léger et contrôlé. Aucune association statistiquement significative n'était visible chez les filles de mères dont l'asthme était modéré-à-sévère et contrôlé (aOR: 0.95, IC95%: 0.20-4.47) ou léger et non-contrôlé (aOR: 1.11, IC95%: 0.87-1.43).

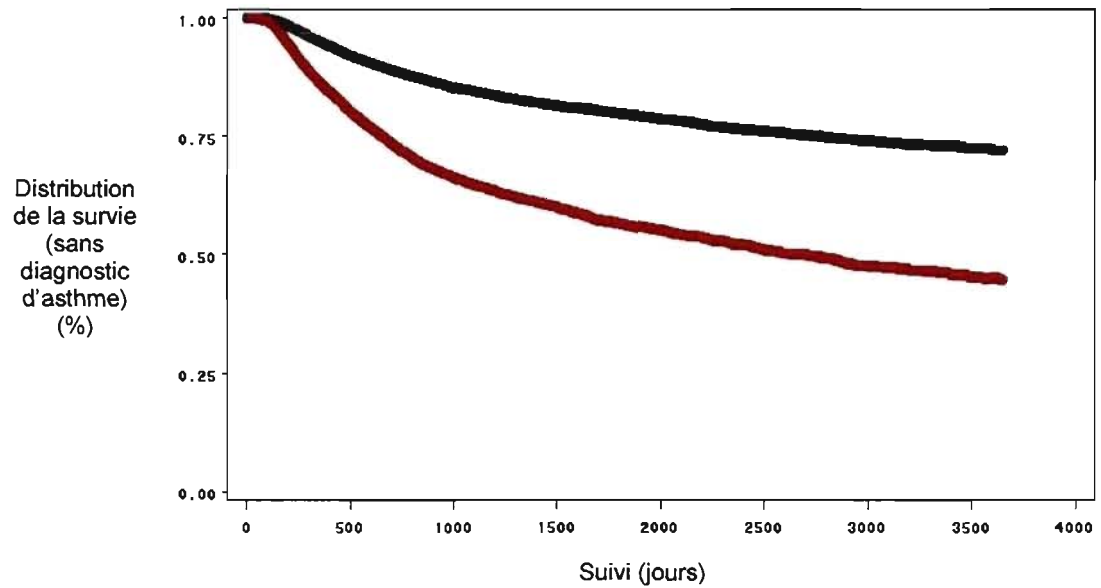
Une augmentation statistiquement significative du risque d'asthme a été démontrée chez les garçons nés de mères dont l'asthme était modéré-à-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse, mais aucune augmentation n'a été observée chez les enfants dont la mère avait un asthme modéré-à-sévère contrôlé (aOR: 1.80, IC95%: 0.50-6.50) ou léger et non-contrôlé pendant la grossesse (aOR: 1.02, IC95%: 0.80 -1.31). Les variables liées à l'environnement sont apparues comme influençant davantage le risque d'asthme chez les garçons que chez les filles.

La présente étude n'a pas permis de démontrer une différence liée au sexe de l'enfant dans l'association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant. Bien que de multiples variables aient pu être évaluées, la stratification des analyses a également eu pour effet de réduire la puissance statistique.

Figures 5.2 a,b,c – Courbes de survie (Hazard functions)

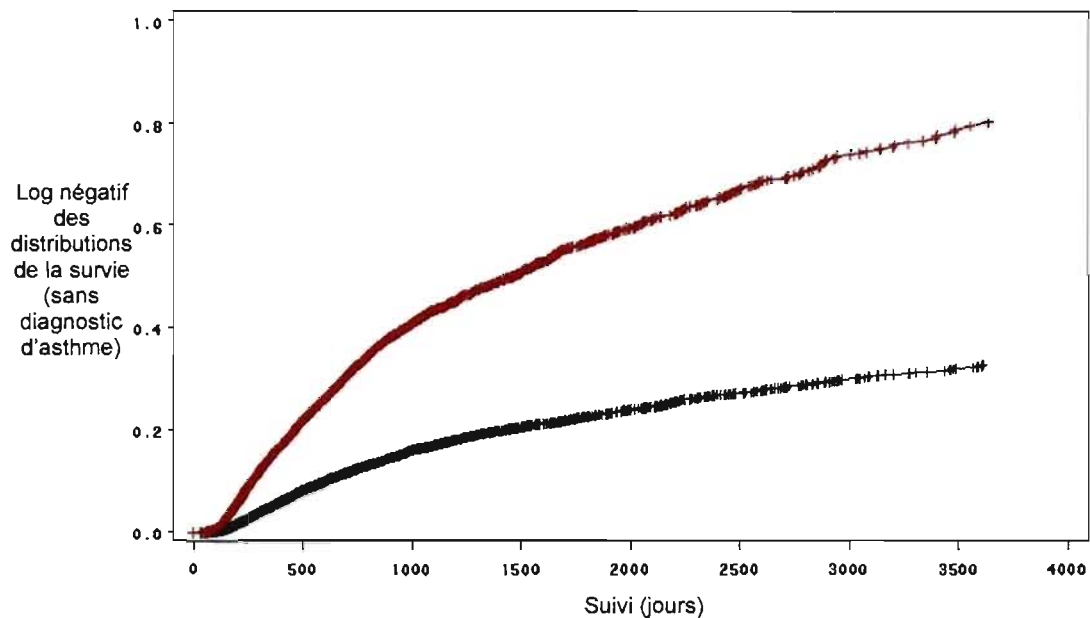
Risque d'asthme au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques et non-asthmatiques

a) Aucune transformation (survival)



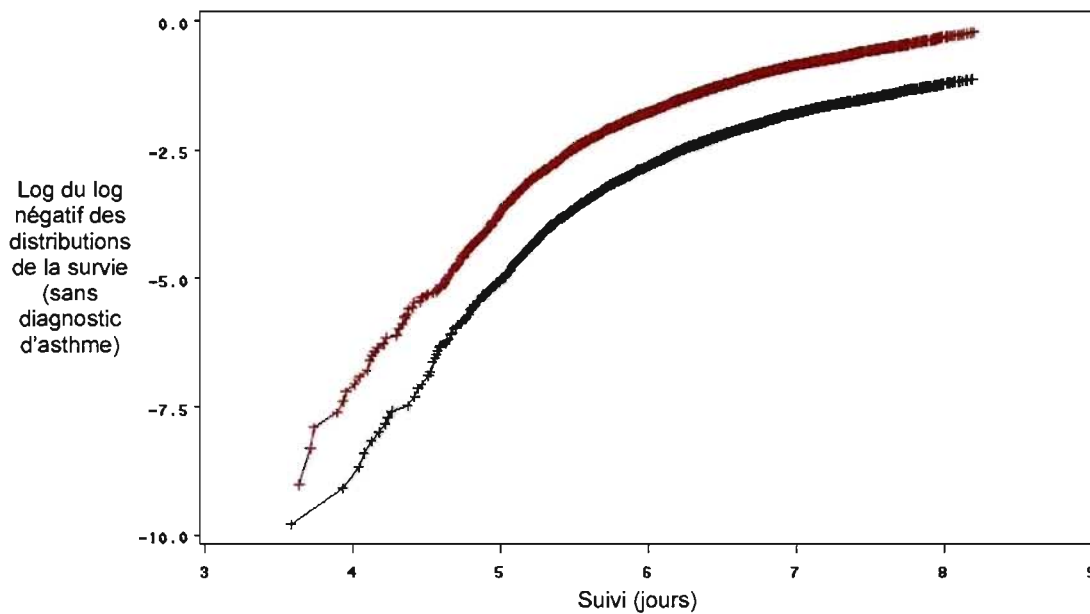
Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

b) Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (asthme) (-log)



Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

c) Transformations logarithmiques : log négatif du logarithme des fonctions de survie (asthme) et log de la durée de suivi (log-log)

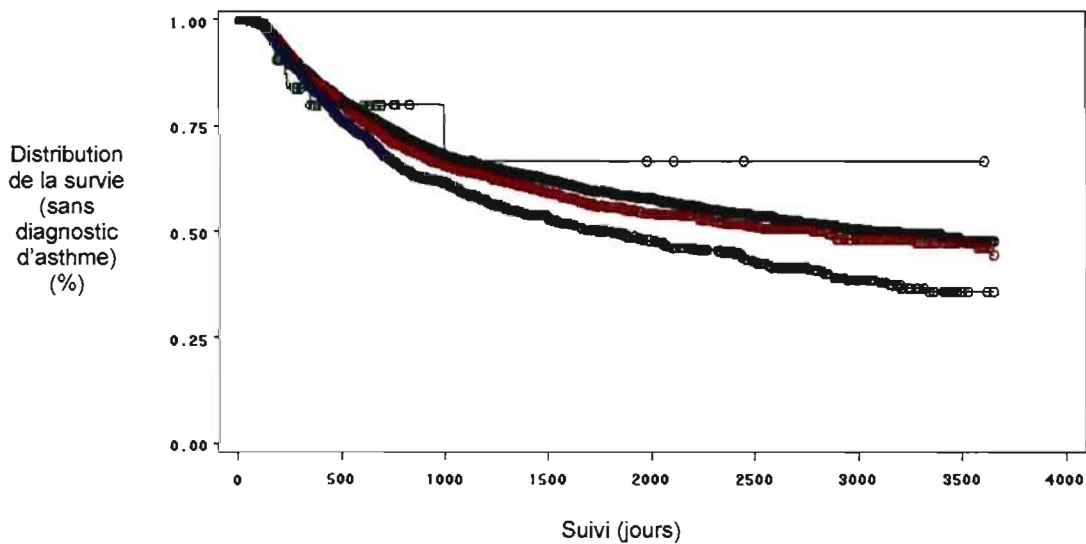


Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

Figures 5.3 a,b,c – Courbes de survie (Hazard functions)

Risque d'asthme au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques, selon le niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme pendant la grossesse

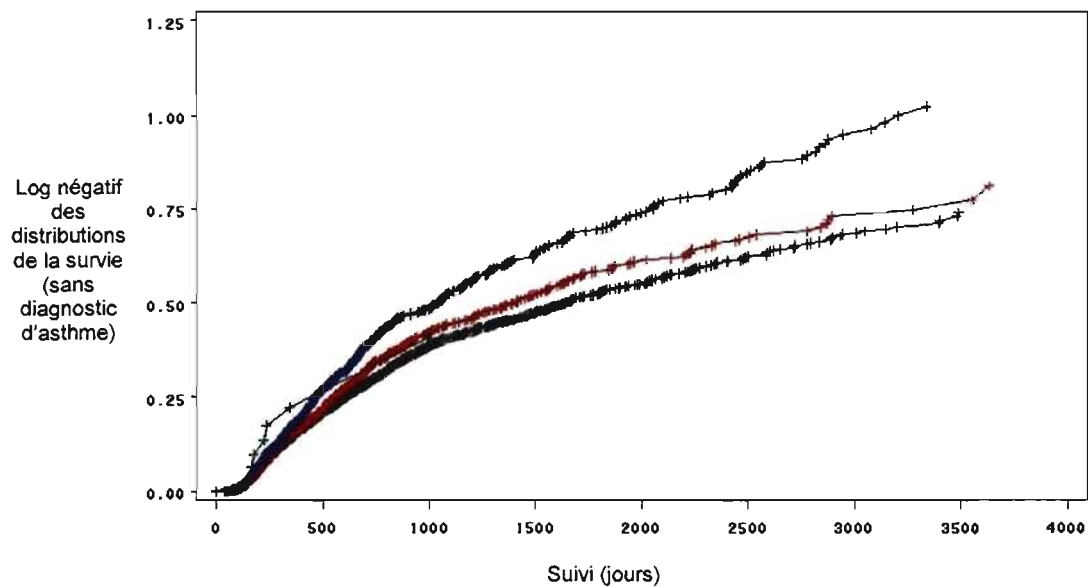
a) Aucune transformation (survival)



Légende : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques :

- Noir : Léger et contrôlé
- Rouge : Léger et non-contrôlé
- Vert : Modéré-à-sévère et contrôlé
- Bleu : Modéré-à-sévère et non-contrôlé

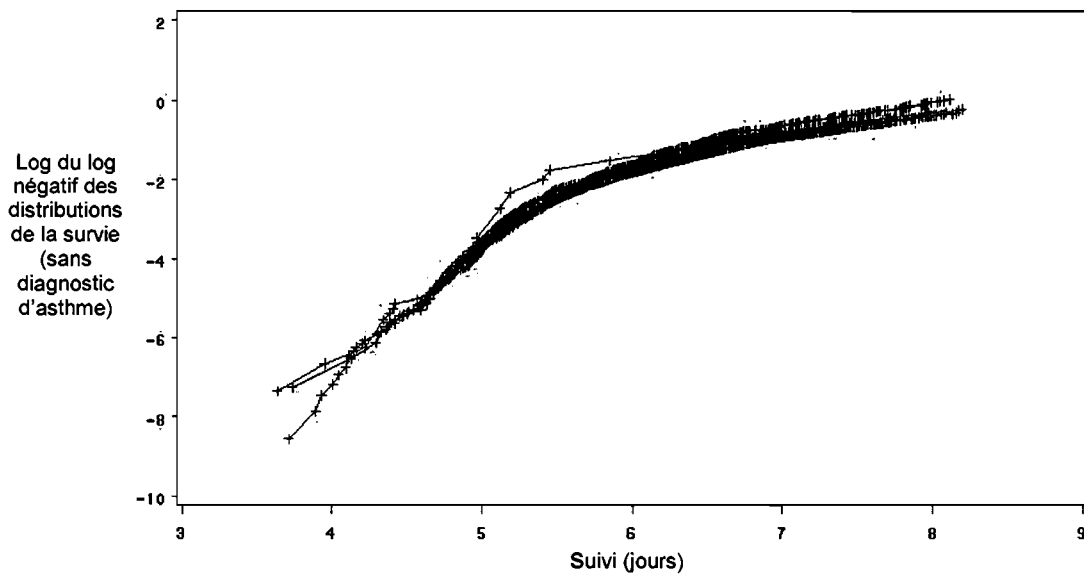
b) Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie (asthme) (-log)



Légende : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques :

- Noir : Léger et contrôlé
- Rouge : Léger et non-contrôlé
- Vert : Modéré-à-sévère et contrôlé
- Bleu : Modéré-à-sévère et non-contrôlé

c) Transformations logarithmiques : log négatif du logarithme des fonctions de survie (asthme) et log de la durée de suivi (log-log)



Légende : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques :

- Noir : Léger et contrôlé
- Rouge : Léger et non-contrôlé
- Vert : Modéré-à-sévère et contrôlé
- Bleu : Modéré-à-sévère et non-contrôlé

**Figure 5.4 – Tendances quant à la réponse aux questionnaires
(n=1653 questionnaires)**

Nombre de
questionnaires reçus

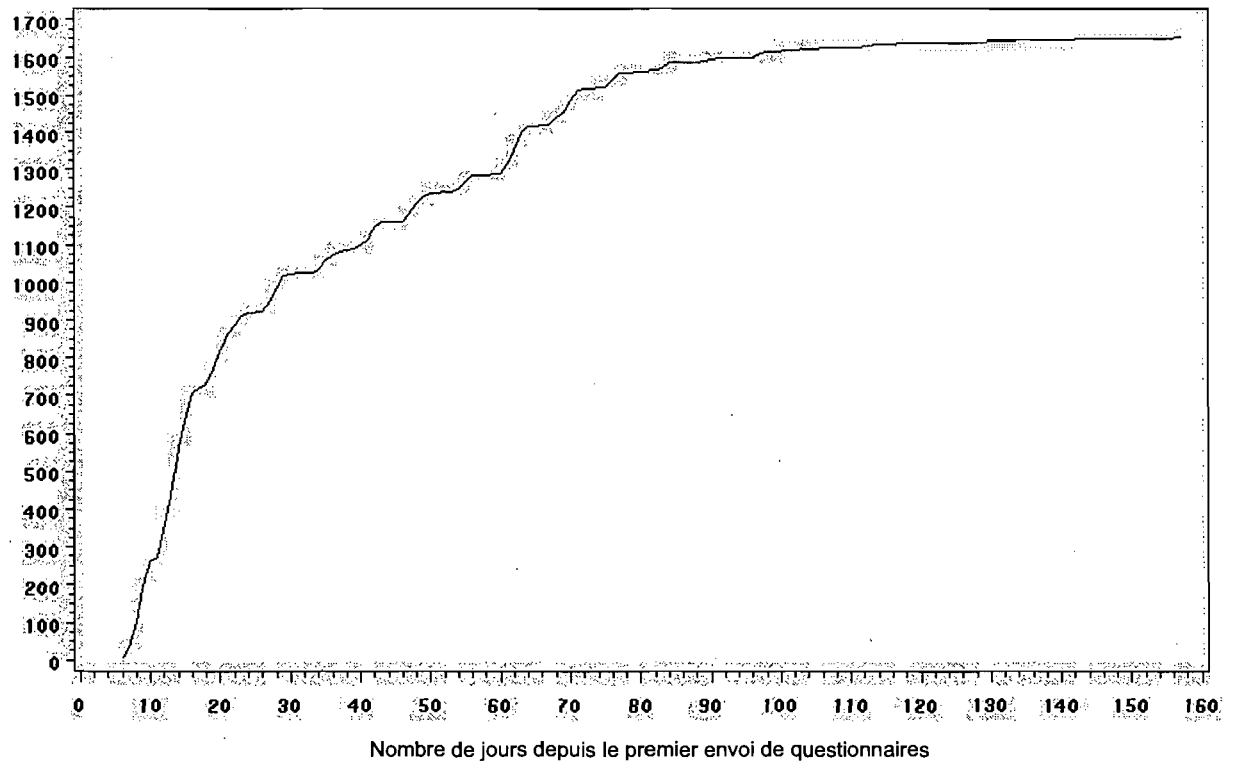


Tableau 5.5 – Association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant

Comparaison de 3 modèles complets incluant les variables disponibles dans les banques de données administratives

- 1) Étude de cohorte
(8 226 enfants de mères asthmatiques
– modèle de régression PH de Cox),
- 2) Étude de cas-témoins imbriquée dans la cohorte de mères asthmatiques
(1^{er} niveau d'échantillonnage : 2 681 cas et 30 318 témoins appariés
– modèle de régression logistique conditionnelle),
- 3) Étude de cas-témoins
(2^e niveau d'échantillonnage : 639 cas et 724 témoins
– modèle de régression logistique non-conditionnelle).

	Cohorte HR (IC95%)	Cas-témoins imbriqué dans la cohorte (1 ^{er} niveau d'échantillonnage) RR (IC95%)	Cas-témoins (2 ^e niveau d'échantillonnage) OR (IC95%)
Contrôle et sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse			
Léger contrôlé	reference	reference	reference
Léger non-contrôlé	1.06 (0.96 ; 1.17)	1.06 (0.95 ; 1.18)	1.09 (0.98 ; 1.21)
Modéré-à-sévère contrôlé	1.09 (0.52 ; 2.29)	1.23 (0.55 ; 2.76)	0.99 (0.45 ; 2.21)
Modéré-à-sévère non-contrôlé	1.29 (1.17 ; 1.43)	1.24 (1.11 ; 1.38)	1.29 (1.16 ; 1.43)
Facteurs de risque reliés à l'enfant			
Genre (sexe masculin)	1.51 (1.39 ; 1.63)	1.52 (1.39 ; 1.65)	1.64 (1.31 ; 2.06)
Petit poids pour l'âge gestationnel	1.06 (0.96 ; 1.18)	1.02 (0.91 ; 1.15)	0.91 (0.66 ; 1.25)
Rhinite allergique	1.56 (1.24 ; 1.97)	1.56 (1.19 ; 2.06)	1.71 (0.73 ; 4.03)
Dermatite atopique	1.37 (1.20 ; 1.56)	1.44 (1.24 ; 1.68)	1.98 (1.28 ; 3.06)
≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie avant la date index ou les 6 premiers mois de la vie	1.57 (1.46 ; 1.70)	1.51 (1.38 ; 1.64)	1.86 (1.47 ; 2.36)
Facteurs de risque socio-économiques maternels			
≥ 35 ans à la conception	0.80 (0.69 ; 0.93)	0.76 (0.64 ; 0.92)	1.28 (0.83 ; 1.97)
Assistance-emploi	1.13 (1.00 ; 1.28)	1.16 (1.01 ; 1.33)	1.98 (1.47 ; 2.66)
Éducation			
Manquant	1.29 (0.99 ; 1.69)	1.33 (1.00 ; 1.78)	1.02 (0.50 ; 2.11)
< 12 ans	1.28 (1.01 ; 1.61)	1.26 (0.98 ; 1.62)	1.25 (0.71 ; 2.20)
12-15 ans	1.28 (1.01 ; 1.62)	1.30 (1.01 ; 1.67)	1.26 (0.72 ; 2.20)
> 15 ans	reference	reference	Reference
Vivre en milieu rural	0.96 (0.87 ; 1.06)	0.95 (0.85 ; 1.06)	0.86 (0.65 ; 1.13)

Tableau 5.5 – Association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme chez l'enfant

Comparaison de 3 modèles complets incluant les variables disponibles dans les banques de données administratives (suite)

	Cohorte HR (IC95%)	Cas-témoins imbriqué dans la cohorte (1er niveau d'échantillonnage) RR (IC95%)	Cas-témoins (2e niveau d'échantillonnage) OR (IC95%)
Grossesse			
Utilisation de corticostéroïdes intranasaux pendant la grossesse	0.98 (0.85 ; 1.13)	0.96 (0.82 ; 1.12)	0.64 (0.43 ; 0.95)
Nombre de visites prénatales			
0-5 visites	0.92 (0.83 ; 1.02)	0.93 (0.83 ; 1.05)	1.06 (0.76 ; 1.47)
6-16 visites	reference	reference	reference
> 16 visites	1.08 (0.89 ; 1.31)	1.01 (0.81 ; 1.25)	0.62 (0.36 ; 1.07)
≥1 visite chez un obstétricien pendant la grossesse	1.01 (0.91 ; 1.13)	1.00 (0.89 ; 1.13)	0.97 (0.71 ; 1.31)
Type d'accouchement			
Vaginal	reference	reference	reference
Césarienne d'urgence	1.03 (0.91 ; 1.17)	1.02 (0.89 ; 1.17)	0.92 (0.65 ; 1.30)
Césarienne élective	1.14 (1.00 ; 1.29)	1.17 (1.02 ; 1.35)	1.30 (0.86 ; 1.95)
Avoir eu une grossesse dans l'année précédente	1.06 (0.97 ; 1.15)	1.05 (0.96 ; 1.15)	1.28 (0.98 ; 1.66)
Nombre de prescriptions d'antibiotiques remplies par mois pendant la grossesse (continu)	1.07 (1.03 ; 1.11)	1.09 (1.05 ; 1.13)	1.20 (1.08 ; 1.34)
Conditions médicales maternelles			
Hypertension chronique	1.12 (0.88 ; 1.41)	1.06 (0.81 ; 1.38)	1.26 (0.59 ; 2.68)
Hypertension de grossesse	0.91 (0.78 ; 1.08)	0.92 (0.77 ; 1.11)	1.21 (0.79 ; 1.86)
Diabète mellitus	1.03 (0.81 ; 1.30)	1.06 (0.81 ; 1.38)	1.09 (0.53 ; 2.24)
Diabète gestationnel	1.00 (0.87 ; 1.15)	1.01 (0.86 ; 1.18)	0.93 (0.63 ; 1.38)

HR: Hazard Ratio; RR: Rate Ratio; OR: Odds Ratio; IC: Intervalle de confiance

Tableau 5.6 – Coûts associés au processus d'envoi des questionnaires

	IMPRIMERIE				SUIVI
	<u>Étape 1</u> Envois affranchis <u>3804</u>	<u>Étape 2</u> Envois affranchis (carte) <u>2832</u>	<u>Étape 3</u> Envois affranchis <u>2677</u>	Retours	Compensations
DÉTAILS	Questionnaire + Lettre + Formulaire + Enveloppe préadressée + Enveloppe retour + Timbre (1,05\$)	Cartes postales préadressées + Timbre (0,51\$)	Questionnaire + Lettre + Formulaire + Enveloppe préadressée + Enveloppe retour +Timbre (1,05\$)	Questionnaires remplis (1,60\$)	Lettre remerciement + Pliage lettres + Chèques (1662) + Enveloppes préadressées + Frais Bancaires (12,95\$/mois)x7+ Timbre
TEMPS	2 semaines	1,5 semaine	2 semaines	23 semaines	6 mois
	Temps requis entre la commande à l'imprimerie et l'envoi postal				Période allouée pour l'envoi de compensations
ARGENT	Q - 1918,01 + L - 98,16 + F - 370,80 + EP - 472,00 + ER - 428,00 + T - 3994,20	CP - 299,44 + T - 1444,32	Q - 1367,71 + LF - 66,76 + F - 313,75 + EP - 438,70 + ER - 278,20 + T - 2810,85	1653 x 1,60	RL - 46,84 + PL - 151,60 C - 16620,00 + EP - 102,00 + FB - 90,65 + T - 0,00
TOTAL:	7 281,17 \$	1 743,76 \$	5 275,97 \$	2 644,80 \$	17 011,09 \$

Tableau 5.6 – Coûts associés au processus d'envoi des questionnaires (suite)

AUTRES							
Étiquettes	Papeterie Traduction Design	Données RAMQ	BD Access	Myriam	Karine	Poster	Dépenses imprévues
2x(2000) 1x(6000) 1x(2560)	P – 40 T - Anglais/ Français D – Logo	Adresses	Banque de données	Temps de travail	Temps de travail	Poster AllerGen	Femmes (2Q) Femmes (en trop)
–	2,5 mois	5 semaines	5 mois	3 mois	7 mois	2 semaines	–
(6000) 12,25 + (4000) 20,30 + (2560) 17,21	P - 20 + T - 850 + D - 165 +	575,13	3335,73\$ (forfait)	15 \$/h	19 \$/h + Sup. 45h	138,03	2Q - 5 + ET - 16
49,76\$	1 035,00\$	575,13\$	3 335,73\$	6 300,00\$	19 475,00\$	138,03\$	210,00\$
Grand Total		65 075,41 \$					

Tableau 5.7 – Sommaire du nombre de cas et de témoins aux niveaux 1 et 2 de l'étude de l'incidence d'asthme

Asthme maternel et niveau de contrôle et de sévérité pendant la grossesse	Cas d'asthme			Témoins			Total	
Léger contrôlé	1 579	(537)	<i>218</i>	19 081	(545)	<i>221</i>	(1 082)	<i>439</i>
Modéré-à-sévère contrôlé	7	(6)	<i>2</i>	82	(21)	<i>12</i>	(27)	<i>14</i>
Léger non-contrôlé	526	(462)	<i>188</i>	5 889	(545)	<i>198</i>	(1 007)	<i>386</i>
Modéré-à-sévère non-contrôlé	569	(504)	<i>231</i>	5 266	(634)	<i>303</i>	(1 138)	<i>534</i>
Non-asthmatiques	2 545	(276)	<i>106</i>	74 202	(274)	<i>109</i>	(550)	<i>215</i>
Total	5 226	(1 785)	<i>745</i>	104 520	(2 019)	<i>833</i>	(3 804)	<i>1 578</i>

- **En gras:** nombre de cas et de témoins au premier niveau d'échantillonnage (cas-témoins imbriqué dans la cohorte)
- En parenthèse: nombre de cas et de témoins au second niveau d'échantillonnage (nombre de questionnaires transmis)
- *En italique:* nombre de questionnaires reçus.

Tableaux 5.8 – Statistiques descriptives: répondants et non-répondants au questionnaire postal**Tableau 5.8a** – Mères asthmatiques et non-asthmatiques

	Cas d'asthme			Témoins		
	Répondants (n = 745)	Non-répondants (n = 1040)	p-value	Répondants (n = 833)	Non-répondants (n = 1186)	p-value
Facteurs de risque reliés à l'enfant						
Genre (sexe masculin)	444 (59.6%)	593 (57.0%)	0.28	393 (47.2%)	526 (44.4%)	0.21
Petit poids pour l'âge gestationnel	104 (14.0%)	164 (15.8%)	0.29	116 (13.9%)	159 (13.4%)	0.74
Rhinite allergique	22 (3.0%)	36 (3.5%)	0.55	10 (1.2%)	19 (1.6%)	0.46
Dermatite atopique	75 (10.1%)	92 (8.9%)	0.38	46 (5.5%)	65 (5.5%)	0.97
≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie avant la date index ou les 6 premiers mois de la vie	320 (43.0%)	416 (40.0%)	0.21	230 (27.6%)	335 (28.3%)	0.75
Facteurs de risque socio-économiques maternels						
≥ 35 ans à la conception	54 (7.3%)	86 (8.3%)	0.43	79 (9.1%)	124 (10.8%)	0.19
Assistance-emploi	602 (80.8%)	894 (86.0%)	0.004	539 (65.7%)	911 (76.8%)	<0.001
Éducation						
Manquant	37 (5.0%)	88 (8.5%)		44 (5.3%)	80 (6.8%)	
< 12 ans	410 (55.0%)	631 (60.7%)	<0.001	403 (48.4%)	662 (55.8%)	0.001
12-15 ans	267 (35.8%)	283 (27.2%)		326 (39.1%)	373 (31.5%)	
> 15 ans	31 (4.2%)	38 (3.7%)		60 (7.2%)	71 (6.0%)	
Vivre en milieu rural	165 (22.2%)	199 (19.1%)	0.12	220 (26.4%)	218 (18.4%)	<0.001
Grossesse						
Nombre de visites prénatales						
0-5 visites	154 (50.7%)	222 (21.4%)	0.94	173 (20.8%)	237 (20.0%)	0.08
6-16 visites	591 (79.3%)	818 (78.7%)		660 (79.2%)	949 (80.0%)	
> 16 visites	38 (5.1%)	55 (5.1%)		61 (5.1%)	60 (5.1%)	
≥1 visite chez un obstétricien pendant la grossesse	600 (80.6%)	886 (85.2%)	0.009	667 (80.1%)	983 (82.9%)	0.11
Type d'accouchement						
Vaginal	574 (77.1%)	817 (78.6%)	0.74	661 (79.4%)	968 (81.6%)	0.005
Césarienne d'urgence	91 (12.2%)	117 (11.3%)		111 (13.3%)	108 (9.1%)	
Césarienne élective	80 (10.7%)	106 (10.2%)		61 (7.3%)	110 (9.3%)	
Avoir eu une grossesse dans l'année précédente	204 (27.4%)	329 (31.6%)	0.05	190 (22.8%)	351 (29.6%)	<0.001
Utilisation de corticostéroïdes intra-nasaux pendant la grossesse	56 (7.5%)	90 (8.7%)	0.39	88 (10.6%)	105 (8.9%)	0.20
Nombre de prescriptions d'antibiotiques remplies par mois pendant la grossesse (moyenne (e-t))	0.95 (1.12)	0.96 (1.18)	0.87	0.73 (1.01)	0.81 (1.07)	0.09
Conditions médicales maternelles						
Asthme pendant la grossesse						
Asthmatiques	639 (85.8%)	870 (83.7%)	0.22	724 (86.9%)	1021 (86.1%)	0.59
Non-asthmatiques	106 (14.2%)	170 (16.4%)		109 (13.9%)	165 (13.9%)	
Hypertension chronique	22 (3.0%)	28 (2.7%)	0.74	15 (1.8%)	27 (2.3%)	0.46
Hypertension de grossesse	58 (7.8%)	64 (6.2%)	0.18	64 (7.7%)	86 (7.3%)	0.72
Diabète mellitus	19 (2.6%)	27 (2.6%)	0.95	17 (2.0%)	33 (2.8%)	0.29
Diabète gestationnel	65 (8.7%)	95 (9.1%)	0.77	75 (9.0%)	99 (8.4%)	0.61

Tableau 5.8b – Mères asthmatiques seulement

	Cas d'asthme			Témoins		
	Répondants (n = 639)	Non- Répondants (n = 870)	p- value	Répondants (n = 724)	Non- Répondants (n = 1021)	p- value
Facteurs de risque reliés à l'enfant						
Genre (sexe masculin)	372 (58.2%)	496 (57.0%)	0.64	335 (46.3%)	453 (44.4%)	0.43
Petit poids pour l'âge	96 (15.2%)	145 (16.7%)	0.39	108 (14.9%)	141 (13.8%)	0.51
Rhinite allergique	16 (2.5%)	28 (3.2%)	0.42	9 (1.2%)	18 (1.8%)	0.39
Dermatite atopique	67 (10.5%)	76 (8.7%)	0.25	38 (5.3%)	57 (5.6%)	0.76
≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie avant la date index ou les 6 premiers mois de la vie	280 (43.8%)	370 (42.5%)	0.62	206 (28.5%)	301 (29.5%)	0.64
Facteurs de risque socio-économiques maternels						
≥ 35 ans à la conception	53 (8.3%)	74 (8.5%)	0.88	56 (7.7%)	106 (10.4%)	0.06
Assistance-emploi	533 (83.4%)	778 (89.4%)	<0.001	488 (67.4%)	811 (79.4%)	<0.001
Éducation						
Manquant	34 (5.3%)	88 (8.5%)	0.002	40 (5.5%)	66 (6.5%)	0.002
< 12 ans	363 (56.8%)	552 (63.5%)		361 (49.9%)	592 (58.0%)	
12-15 ans	217 (34.0%)	227 (26.1%)		272 (37.6%)	310 (30.4%)	
> 15 ans	25 (3.9%)	24 (2.8%)		51 (7.0%)	53 (5.2%)	
Vivre en milieu rural	136 (21.3%)	166 (19.1%)	0.29	184 (25.4%)	186 (18.2%)	<0.001
Grossesse						
Nombre de visites prénatales						
0-5 visites	98 (15.8%)	137 (15.3%)	0.95	96 (13.3%)	158 (15.5%)	0.06
6-16 visites	506 (79.2%)	683 (78.5%)		570 (78.7%)	807 (79.0%)	
> 16 visites	35 (5.5%)	50 (5.8%)		58 (8.0%)	56 (5.5%)	
≥1 visite chez un obstétricien pendant la grossesse	524 (82.0%)	743 (85.4%)	0.08	584 (80.7%)	850 (83.3%)	0.16
Type d'accouchement						
Vaginal	495 (77.5%)	678 (77.9%)	0.66	566 (78.2%)	825 (80.8%)	0.007
Césarienne d'urgence	79 (12.4%)	96 (11.3%)		102 (14.1%)	97 (9.5%)	
Césarienne élective	65 (10.2%)	96 (11.3%)		56 (7.7%)	99 (9.7%)	
Avoir eu une grossesse dans l'année précédente	180 (28.2%)	286 (32.9%)	0.05	165 (22.8%)	306 (30.0%)	<0.001
Utilisation de corticostéroïdes intra-nasaux pendant la grossesse	54 (8.5%)	85 (9.8%)	0.38	88 (12.2%)	101 (9.9%)	0.13
Nombre de prescriptions d'antibiotiques remplies par mois pendant la grossesse (moyenne (e-t))	1.03 (1.16)	1.06 (1.23)	0.57	0.79 (1.03)	0.87 (1.10)	0.13
Conditions médicales maternelles						
Hypertension chronique	20 (3.1%)	26 (3.0%)	0.87	14 (1.9%)	26 (2.6%)	0.40
Hypertension de grossesse	50 (7.8%)	55 (6.3%)	0.26	57 (7.9%)	81 (7.9%)	0.96
Diabète mellitus	19 (3.0%)	26 (3.0%)	0.99	16 (2.2%)	30 (2.9%)	0.35
Diabète gestationnel	61 (9.6%)	78 (9.0%)	0.70	73 (10.1%)	86 (8.4%)	0.24

Tableaux 5.9 – Association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et incidence d'asthme chez l'enfant

Analyses multivariées stratifiées selon le genre de l'enfant

Tableau 5.9a – Chez les enfants de sexe féminin

	Cas d'asthme (n=267)	Témoins (n=389)	OR ajustés (IC95%)
Contrôle et sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse			
Léger contrôlé	90 (33.7%)	120 (30.8%)	référence
Léger non-contrôlé	84 (31.5%)	107 (27.5%)	1.11 (0.87 ; 1.43)
Modéré-à-sévère contrôlé	1 (0.3%)	5 (1.3%)	0.95 (0.20 ; 4.47)
Modéré-à-sévère non-contrôlé	92 (34.5%)	157 (40.4%)	1.24 (0.98 ; 1.58)
Facteurs de risque reliés à l'enfant			
Dermatite atopique	30 (11.2%)	21 (5.4%)	1.97 (1.04 ; 3.76)
≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie avant la date index ou dans les 6 premiers mois de la vie	115 (43.1%)	106 (27.3%)	1.89 (1.31 ; 2.72)
Allaitement			
< 6 mois	45 (16.9%)	100 (25.7%)	0.48 (0.31 ; 0.76)
≥ 6 mois	53 (19.8%)	85 (21.9%)	0.92 (0.58 ; 1.45)
Durée non-rapportée	8 (3.0%)	20 (5.1%)	0.46 (0.18 ; 1.18)
Pas d'allaitement	161 (60.3%)	184 (47.3%)	référence
Administration d'O ₂ chez le nouveau-né > 24h après la naissance	37 (13.9%)	15 (3.9%)	2.78 (1.41 ; 5.50)
Durée inconnue	20 (7.5%)	21 (5.4%)	1.37 (0.69 ; 2.71)
Aucune administration d'O ₂	210 (78.6%)	353 (90.7%)	référence
≥1 diagnostic de maladie broncho-pulmonaire (wheezing, bronchiolite, bronchite, pneumonie)			
Avant la date index	142 (53.2%)	106 (27.2%)	3.30 (2.28 ; 4.78)
À un âge inconnu	29 (10.8%)	22 (5.7%)	2.79 (1.47 ; 5.31)
Pas de diagnostic	96 (36.0%)	261 (67.1%)	référence
Facteurs de risque socio-économiques maternels			
Assistance-emploi	226 (84.6%)	259 (66.6%)	2.69 (1.74 ; 4.16)

Tableau 5.9b – Chez les enfants de sexe masculin

	Cas d'asthme (n=372)	Témoins (n=335)	OR ajustés (IC95%)
Contrôle et sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse			
Léger contrôlé	128 (34.4%)	91 (27.2%)	référence
Léger non-contrôlé	104 (27.9%)	91 (27.2%)	1.02 (0.80 ; 1.31)
Modéré-à-sévère contrôlé	1 (0.3%)	7 (2.1%)	1.80 (0.50 ; 6.50)
Modéré-à-sévère non-contrôlé	139 (37.4%)	146 (43.6%)	1.32 (1.04 ; 1.69)
Facteurs de risque reliés à l'enfant			
Dermatite atopique	37 (10.0%)	17 (5.1%)	2.17 (1.11 ; 4.22)
≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie avant la date index ou dans les 6 premiers mois de la vie	165 (44.4%)	100 (29.9%)	1.74 (1.23 ; 2.47)
Allaitement			
< 6 mois	92 (24.7%)	104 (31.0%)	0.66 (0.44 ; 0.99)
≥ 6 mois	52 (14.0%)	70 (20.9%)	0.58 (0.36 ; 0.93)
Durée non-rapportée	8 (2.2%)	9 (2.7%)	0.94 (0.29 ; 2.99)
Pas d'allaitement	220 (59.1%)	152 (45.4%)	référence
≥1 diagnostic de maladie broncho-pulmonaire (wheezing, bronchiolite, bronchite, pneumonie)			
Avant la date index	191 (51.3%)	114 (34.0%)	2.91 (2.03 ; 4.16)
À un âge inconnu	52 (14.0%)	21 (6.3%)	4.19 (2.30 ; 7.63)
Pas de diagnostic	129 (34.7%)	200 (59.7%)	référence
Facteurs de risque socio-économiques maternels			
Assistance-emploi	307 (82.5%)	229 (68.4%)	1.55 (1.03 ; 2.32)
Grossesse			
Nombre de prescription d'antibiotiques remplie par mois pendant la grossesse (moyenne (e-t) et OR pour chaque Rx additionnelle)	1.09 (1.18)	0.76 (1.05)	1.26 (1.07 ; 1.47)
Facteurs de risque reliés à la mère			
Histoire d'allergie et d'atopie (≥1 marqueur: rhinite allergique, dermatite atopique, fièvre des foins, ou autres allergies rapportées)	286 (76.9%)	296 (88.4%)	0.47 (0.30 ; 0.75)
Environnement			
Présence de foyer au bois dans la maison avant la date index	52 (14.0%)	95 (28.4%)	0.42 (0.27 ; 0.64)
Enfant fréquentant la garderie avant la date index	150 (40.3%)	177 (52.8%)	0.69 (0.49 ; 0.97)
Présence d'animaux dans la maison (≥ 2 mois) avant la date index	190 (51.1%)	228 (68.1%)	0.52 (0.37 ; 0.74)

CHAPITRE 6

Étude 2

Déterminants de l'incidence d'asthme chez l'enfant

À la suite de l'étude du contrôle et de la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse et de l'incidence d'asthme chez l'enfant, une seconde étude a été réalisée avec pour objectif de présenter une image plus complète de l'incidence d'asthme chez l'enfant au cours de ses 10 premières années de vie. Combinant les données fournies par les banques de données administratives et celles obtenues par le biais du questionnaire postal, l'effet indépendant de 47 déterminants potentiels de l'asthme chez l'enfant, identifiés pour la période prénatale, périnatale et pendant l'enfance, ont été étudiés. Cette étude a été réalisée chez les mères et les enfants assurés par la RAMQ pour leurs médicaments prescrits.

En plus des résultats de cette étude décrits dans le manuscrit, des résultats additionnels sont présentés à la section 6.2.

6.1 Manuscrit

Martel MJ, Rey E, Malo JL, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A, Blais L.

Determinants of the incidence of childhood asthma: Two-stage case-control study.

American Journal of Epidemiology, publié le 24 novembre 2008

**DETERMINANTS OF THE INCIDENCE OF CHILDHOOD ASTHMA:
TWO-STAGE CASE-CONTROL STUDY**

Submitted to the American Journal of Epidemiology on December 14, 2007

Published on November 24, 2008

Marie-Josée Martel, PhD student¹, Évelyne Rey, MD, MSc², Jean-Luc Malo, MD³,
Sylvie Perreault, BPharm, PhD¹, Marie-France Beauchesne, PharmD^{1,4}, Amélie
Forget, MSc³, Lucie Blais, PhD^{1,3}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Department of Obstetric and Gynaecology, CHU Ste-Justine, Montréal, Québec,
Canada

³ Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Pharmacy Department, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec,
Canada

Correspondence and reprint requests to : Lucie Blais
Université de Montréal, Faculté de
pharmacie
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec) Canada, H3C 3J7

Version: August 31, 2008

ABSTRACT

Extensive literature exists on potential risk factors for childhood asthma. To our knowledge, no study has attempted at disentangling the effects of those determinants within the same study setting. This study aimed at evaluating the independent effects of 47 potential determinants (from prenatal, perinatal and childhood periods) of asthma developing in children within the first 10 years of life. From a birth cohort of 26 565 children (1990-2002), a two-stage case-control study was conducted. In the first-stage, 20 controls/case were selected from 3 administrative databases. In the second-stage, selected mothers were mailed questionnaires to assess additional determinants. Increased risk of childhood asthma were found for : ≥ 1 previous broncho-pulmonary disease and atopic dermatitis diagnosis in the child, O_2 administration after birth, ≥ 1 antibiotics' prescription within the first 6 months of life, male gender, asthma during pregnancy, antibiotics' use during pregnancy, mother receiving social aid, paternal asthma, and asthma in siblings. Protective effects were intra-nasal corticosteroids' use during pregnancy, wood-burning fireplace and pets at home prior index date, breastfeeding, and daycare attendance. This study allowed to identify, within a single study setting, the most influential determinants of childhood asthma among 47 predictors assessed for prenatal, perinatal and childhood periods.

Abstract word count: 199 words

Manuscript word count : 3 497 words

Funding: This study was funded by the Canadian Institutes for Health Research.

Keywords: childhood asthma, maternal asthma, determinants, administrative health databases, questionnaire, Quebec.

Abbreviations:

RAMQ : Régie de l'assurance-maladie du Québec

ICD-9 : International Classification of Diseases, version 9

MANUSCRIPT

Childhood asthma has been increasing in prevalence over the last decades, as is its related burden.(1, 2) In addition to personal and social impacts of childhood asthma, increases in emergency-room visits, hospitalizations and missed school days due to asthma exacerbations in children have emphasized the need to understand childhood asthma development and identify its key determinants, especially modifiable ones.(3, 4)

The presence of asthma and atopy in the family, but most importantly maternal history of asthma is one of the many risk factors reported in the literature.(5, 6) Furthermore, the timing of exposure is also of interest, as there is evidence that some of the atopic response of the child could be primed in utero and influenced after birth.(6-8)

However, while the literature on potential determinants of childhood asthma is extensive, results obtained are sometimes mitigated and/or could still be confounded, as most studies have been providing risk estimates adjusted only for subsets of risk factors, leaving the estimates unadjusted for several other determinants. Furthermore, some well performed studies gathered a wide variety of potential determinants, but those were analyzed by subgroups, thereby limiting the ability to disentangle the independent effects of those individual variables.(9-15) The abovementioned limitations could be due to the unavailability of the necessary information or to the small sample size, precluding the investigation of several determinants at the same time.

Thus, we conducted this study to convey a more complete picture of the development of childhood asthma. Using the rich source of data provided by large administrative health databases and a mailed questionnaire, we aimed at identifying the independent effects of 47 potential predictors, measured during pregnancy and after birth, on the incidence of asthma developing in children within their first 10 years of life.

MATERIALS AND METHODS

Study design and sources of data

A case-control study with a two-stage sampling strategy was the design retained and involved data originating from three interlinked administrative health databases of Quebec (Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) medical and pharmaceutical services database, MED-ECHO hospitalizations database and Birth and Death Registry), and a mailed questionnaire. A portion of the data available from those sources has been used to investigate, among children of asthmatic mothers, the effect of maternal asthma control and severity on the incidence of childhood asthma (Martel et al. 2007, Université de Montréal, Unpublished manuscript*). The present study focuses on the analysis of all available and pertinent determinants and includes both children of asthmatic and non-asthmatic mothers. Databases and their linkage have been described elsewhere.(16)

From the databases, a cohort of pregnant women and their children was formed and consisted of all asthmatic women and a sample of non-asthmatic women, with ≥ 1 singleton pregnancy ending by a live birth between 1990 and 2002. If a woman had >1 pregnancy during the study period, only the latest was retained in the cohort. To be considered as having asthma during a pregnancy, a woman had to have filled ≥ 1 prescription for an asthma medication and had to have ≥ 1 asthma diagnosis (ICD-9: 493) recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases two years before or during the pregnancy of interest. Non-asthmatic women did not receive any diagnostic code for asthma, nor prescriptions for asthma medications during the 1990–2002 study period. Non-asthmatic women were randomly selected at the RAMQ and represents 33% of all non-asthmatic women, covered by the RAMQ for their medications, with ≥ 1 pregnancy in the 1990-2002 period.

The cohort included 8,226 asthmatic and 18,039 non-asthmatic women and 26,265 children born to those women (figure 1). Children entered the cohort at birth and were followed until the end of governmental drug insurance coverage, their 10th birthday, December 31, 2002, or asthma development, whichever occurred first.

* *Note de l'auteure: manuscrit en revision au European Respiratory Journal.*

The first-stage of the study consisted in a case-control study, nested in the cohort of children. A child was considered as a case if he/she had received ≥ 1 diagnosis for asthma (ICD-9 code: 493) and one asthma medication prescription within a 2-year period. The case's index date was the later date between the first occurrence of a diagnostic code and a filled prescription for asthma received within a 2-year period. Twenty controls per case were selected using density-sampling and were matched to cases on the age at asthma occurrence (index date for controls was the date of selection, i.e. index date of their matched case).(17)

For the second-stage of the study, a questionnaire was mailed to a sub-sample of mothers of cases and controls to obtain more information on variables not available in databases. Balanced sampling of cells of the first-stage exposure-outcome cross-table was performed and allowed an over-representation of small cells and an increase in study power.(18, 19)

Addresses of the mothers were obtained from the RAMQ for this sub-sample. Only women whose mailing addresses were in Quebec, who were alive, whose child was alive and had the same mailing address as the mother, were contacted for the second-stage of the study. The questionnaire included 40 questions on 15 pages and was available both in French and English. To increase the questionnaire's response rate, a postal reminder card and a second copy of the questionnaire were sent to the mothers one month apart and a 10\$CAN compensation was issued to women who sent back a completed questionnaire. The questionnaire was pre-tested and double-entry of questionnaire information was done independently by two research assistants in two Access databases in order to ensure the quality of the data.

Approvals to conduct this study were obtained the Commission d'accès à l'information du Québec and the ethics board of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

Determinants of childhood asthma

A systematic review was conducted in order to identify determinants to be considered in this study. A total of 47 determinants were retrieved from either the

administrative databases or the questionnaire. Their source and definitions are detailed below.

Maternal risk factors.

Databases: maternal asthma during pregnancy, intra-nasal corticosteroids' use during pregnancy, mean number of antibiotics prescribed per month during pregnancy, number of prenatal visits, obstetrician visit during pregnancy, mode of delivery, having had a pregnancy in the preceding year, chronic hypertension, pregnancy-induced hypertension, diabetes mellitus, and gestational diabetes.

Questionnaire: history of allergy and atopy, maternal weight gain during pregnancy, smoking (during pregnancy and prior index date), and breastfeeding duration.

Paternal risk factors.

Questionnaire: history of asthma, history of allergy and atopy, paternal smoking (during pregnancy and prior index date).

Childhood risk factors.

Database: male gender, being small-for-gestational-age, diagnosis of allergic rhinitis (ICD-9: 477) or atopic dermatitis (ICD-9: 691) prior index date, and having at ≥ 1 antibiotic prescription filled prior index date or within the first 6 months of life.

Questionnaire: atopy indicators developing prior index date (reported allergies to acetylsalicylic acid, animals, dust mites, hay fever, pollen, other aeroallergens, cutaneous allergies, mold, or metal), diagnosis of broncho-pulmonary disease, newborn's administration of O₂ after birth, child's siblings' history of asthma, allergy and atopy.

Socio-economic and environmental risk factors.

Database: maternal age at conception, mother receiving social welfare (year before or during pregnancy), maternal education at delivery, and living in a rural area.

Questionnaire: annual family income (year of delivery), child always living with mother prior index date, daycare attendance from birth until index date, presence of

pets at home (≥ 2 months during pregnancy and ≥ 2 months prior index date), presence of wood-burning fireplace in the house (during pregnancy and prior index date), primary type of heating source (during pregnancy and prior index date), area of residence (during pregnancy and prior index date), reporting of the presence of mold in mother's bedroom during pregnancy, and in the child's bedroom between birth and index date.

Statistical analyses

Crude rates of childhood asthma for children of asthmatic and non-asthmatic mothers were estimated from the cohort.

For the first-stage of the study, crude and adjusted rate ratios (RRs) were obtained using conditional logistic regression and a backward selection strategy.(20)

For the analysis using the sub-sample of cases and controls for which database and questionnaire information was available, crude and adjusted odds ratios (ORs) were obtained using unconditional logistic regression. Because 47 variables were evaluated, four steps were used to identify childhood asthma determinants: 1) From the univariate analyses, we identified determinants associated with childhood asthma with a p-value of at most 0.20; 2) We fitted two independent models, using a backward selection strategy with variables identified in step 1: one including variables measured during pregnancy (model 1) and another one including variables measured after the birth of the child (model 2); 3) We combined the two reduced models obtained in step 2 in one final model which was subsequently reduced using backward selection;(20) and 4) In the model found in step 3, we reentered one by one all variables excluded in step 1 and 2, leaving in the final model those found to have a p-value of 0.05 or less. Finally, estimates obtained for maternal asthma were corrected using sampling fractions and maternal asthma estimates of the first-stage of the study, as described by Collet et al.(18) The correction was done only for maternal asthma because the second-stage selection had been made using the maternal asthma – childhood asthma cross-table and was not influenced by the prevalence of the other determinants investigated.(18)

A number of sensitivity analyses were conducted in this study: 1) subgroup analyses based on maternal asthma status during pregnancy (first-stage analysis only); 2) removing the variable "diagnosis of broncho-pulmonary conditions prior index date" from the pool of determinants studied; 3) among patients available at the second-stage of sampling, analyzing variables available from the first-stage, with and without adjustment for variables obtained via the mailed questionnaires; 4) testing a definition of childhood asthma based on the occurrence of ≥ 2 diagnoses and one prescription for asthma. Questionnaire responders and non-responders were compared using Pearson Chi-Square tests for the 20 variables available in databases.

Confidence intervals at 95% were calculated for all estimates. All analyses were performed using SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

The incidence of childhood asthma was of 32.6% (95 percent confidence interval: 31.6%, 33.6%) and 14.1% (95 percent confidence interval: 13.6%, 14.6%) in the cohort of 8,226 and 18,039 children of asthmatic and non-asthmatic mothers, respectively. From the cohort, a total of 5,226 cases of childhood asthma were identified and 104,520 matched controls were selected for the first-stage of the study. Table 6.1 displays characteristics available at the first-stage for cases and controls, crude RRs, and adjusted RRs from the multivariate first-stage analysis. The most important determinants associated with the incidence of childhood asthma, in terms of RR magnitude, were asthma during pregnancy, a previous diagnosis of allergic rhinitis and atopic dermatitis in the child prior index date, filling ≥ 1 antibiotic prescription prior index date or within the first 6 months of life, male gender, and antibiotics' use during pregnancy.

At the end of the 23 weeks allocated for the questionnaire collection process, 43.5% of the 3,804 mailed questionnaires had been received (780 cases and 873 controls). After discarding 75 questionnaires because they had been filled for the wrong child, questionnaire information of 745 cases and 833 controls was available for use in the final second-stage analysis (639 cases and 724 controls born to asthmatic mothers, and 106 cases and 109 controls born to non-asthmatic mothers). Questionnaire

responders and non-responders were similar according to most of the 20 variables available in the databases, except for small statistically significant differences for social welfare, level of education, area of residence, mode of delivery and pregnancy in the preceding year (data available upon request). Table 6.2 displays the distribution of second-stage potential determinants for questionnaire responders, along with crude ORs of childhood asthma.

In final multivariate analyses (Table 6.3), several determinants were statistically significantly associated with an increased risk of childhood asthma, namely a previous diagnosis of broncho-pulmonary disease in the child prior index date, O₂ administration after birth, a prior diagnosis of atopic dermatitis, mother receiving social welfare, child's use of antibiotics prior index date or within 6 months of life, maternal asthma during pregnancy, maternal report of asthma in the child's father, male gender, asthma in the child's siblings, and antibiotics' use during pregnancy.

Statistically significant protective effects were observed for having a wood-burning fireplace in the home between birth and index date, intra-nasal corticosteroids' use during pregnancy, having pets at home for ≥ 2 months between birth and index date, breastfeeding and daycare attendance.

As the hazard function may not be constant over age, sub-group analyses based on the age at diagnosis were conducted. Subgroups of children (cases and matched controls) were formed based on the age at asthma onset: < 3 years old and ≥ 3 years old. Table 6.4 presents results of the first-stage subgroup analyses. We observed that maternal asthma remains a strong risk factor among both age groups, as are child-related characteristics, but it is difficult to draw conclusions regarding the differences between models due to the difference in power of these analyses. The second-stage subgroup analyses had very low power, thereby preventing the presentation of informative comparative analyses. Overall, other sensitivity analyses conducted did not sizably modify the results obtained (data available upon request).

DISCUSSION

The present study allowed for the identification of the independent effect of numerous potential determinants of childhood asthma, obtained for different time periods of child development, including in utero. To the best of our knowledge, this is the largest study to consider such a variety of potential determinants of this condition within the same study setting.

Our results show that a prior diagnosis of atopic dermatitis, asthma during pregnancy, maternal report of asthma in the child's father, as well as asthma in the child's siblings were associated with an increased risk of childhood asthma.(9, 11, 12, 21-28) Asthma and atopy are known to "run in families", either via the genetic predisposition and/or to the shared environment of the child and siblings. Diagnostic bias is also possible, as these well known associations may bring a physician to diagnose this condition more quickly in children of asthmatic mothers, and those mothers could also be more prone to contact a physician when noticing asthma-like symptoms in her child.

Several additional determinants were associated with an increased risk of childhood asthma. A previous diagnosis of broncho-pulmonary disease in the child prior index date was the determinant exerting the highest magnitude of association with childhood asthma. Some studies report that early life infections increase childhood asthma risk and that some of the symptoms could be due to early manifestation of asthma, not yet diagnosed in the child.(9, 12, 15, 24, 27) Other risk factors include male gender,(9, 24, 25, 29) the mother receiving social welfare,(30-32) O₂ administration after birth,(23, 27) the child's use of antibiotics prior index date or within 6 months of life,(8, 15, 24) and antibiotics' use during pregnancy.(13, 33) Protective effect were seen for having pets at home during infancy, breastfeeding and daycare attendance.(5, 6) However, it is possible that part of the protective effect of the presence of pets at home could be due to pet avoidance by families of at risk children.

Interestingly, having a wood-burning fireplace in the home between birth and index date was associated with a reduction in childhood asthma risk. It could be an indicator of adequate ventilation which would be generated by the presence of a

chimney,(34) or to the decline in humidity levels of the household and subsequent reduction in mold exposure, resulting from wood heating.(35) Intranasal corticosteroids' use during pregnancy was associated with a reduced risk of childhood asthma. This determinant could act as an indicator of maternal behaviors which would tend to limit exposure to environmental triggers of atopic manifestations. Additionally, intranasal corticosteroids have been associated with a reduction of asthma-related emergency department visits and hospitalizations in adults and "allergic rhinitis and asthma are frequently co-morbid conditions and appropriate management of allergic rhinitis can lead to more effective asthma control".(36) This could therefore enhance maternal asthma control which has been associated with a reduced risk of childhood asthma (Martel et al. 2007, Université de Montréal, Unpublished manuscript*).

Although this study was well powered to evaluate independent effects of a large number of determinants, some usually recognized risk factors, such as parental cigarette smoking, were not found to be statistically significantly associated with the risk of childhood asthma in the multivariate analyses. Crude ORs for maternal and paternal smoking during pregnancy and after childbirth were borderline statistically significant. It may be that the population studied here is relatively homogeneous and do not allow for the distinction of a difference between the high proportions of smokers seen in this study. The higher proportion of female smokers is in accordance with the situation found in Quebec, as women in the 25 to 44 age group are those who smoke the most and high prevalence of smoking has been reported in individuals of lower socio-economic status.(3, 37)

This study has strengths and limitations. The large sample of children of asthmatic and non-asthmatic mothers along with the combination of databases and questionnaire, through the use of the two-stage sampling methodology, allowed to study multiple and diverse determinants of childhood asthma, and disentangle their independent effects. Administrative databases also provide information collected prospectively and independently of the outcome under study. The length of follow-up is also notable, as incident cases of asthma could be identified up to 10 years after

* *Note de l'auteure: manuscrit en revision au European Respiratory Journal.*

birth. The childhood asthma case definition was designed to increase its specificity and positive predictive value, as a child had to have received a diagnosis and a medication for asthma within a 2-year period. Although it does not entirely prevent residual confounding from affecting the results, the substantial number of variables included in the analyses greatly minimizes its potential influence.

Another key feature of this study is that for many determinants, the timing of the exposures was considered, as several risk factors were measured for two distinct periods: during pregnancy and after the child's birth. To reduce the likelihood of collinearity, variables related to the maternal and the child environments, such as for tobacco smoke,(37, 38) were evaluated in two distinct models. Those models were also useful in attempting to distinguish different effects of a risk factor when the exposure occurred in two different time periods. For example, allergen exposure has been suggested to intervene prenatally in the neonatal T-cell switching from Th1 to Th2 lymphocyte type, and postnatally via allergic sensitization.(6, 39) In this study, stronger crude estimates were obtained for environmental determinants assessed for the period following the child's birth compared to the same determinants observed during pregnancy. In multivariate analysis, the only environmental determinants remaining in the final reduced model were measured for the period following childbirth. This may be the reflection of the stronger influence of these exposures on the risk of childhood asthma, the intensity and/or the length of exposure, or the more precise measure that may have been obtained for this period.

However, despite the extent of the data collection efforts, some potential risk factors were not available. The data sources sometimes did not allow for precise data ascertainment; as an example, antibiotics use prior to the index date or within the first 6 months of life, used as a proxy for infections, could also be the reflection of reverse causation phenomenon, as antibiotics could have been more often prescribed in the case of worsening of asthmatic symptoms.(8, 15, 24, 40) Recall bias when answering the questionnaire might also be possible, but while this might have influenced the accuracy of some of the associations measured, information bias is potentially limited since the crude and adjusted associations are consequent with the magnitude of the effects reported in the literature. The questionnaires' response rate was also not as high as expected, but selection bias, if present, is

likely to be minimal, as responders and non-responders were similar for most of the 20 database variables. Finally, it would have been of interest to present the second-stage subgroup analyses based on the age at asthma diagnosis for children < 3 years old and ≥ 3 years old, to allow the inclusion in the models of the full range of available variables. Finer subgroups would also have been interesting to investigate, but the lower power results from such segmentation of the cases and control prevented this analysis.

Some explanations are often proposed to explain the observed increased prevalence in childhood asthma and provide a basis for conceptual frameworks, such as the hygiene hypothesis and the concept of fetal programming, from which multiple known and suspected risk factors would be interconnected.(5, 6, 8, 41, 42) This is a complex task and although genetic and environmental influences are important components to consider, the timing of exposures is also a key element for understanding this multifactorial disease.(5-8, 41) Combining multiple sources of data provides the opportunity to draw the most complete picture of childhood asthma development. This study allowed to identify, within a single study setting, the most influential risk factors for childhood asthma among a wide variety of determinants assessed for the prenatal, perinatal and childhood periods.

REFERENCES

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-743.
2. Habbick BF, Pizzichini MM, Taylor B, et al. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among children in 2 Canadian cities: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *CMAJ*. 1999;160:1824-1828.
3. Levesque B, Rhainds M, Ernst P, et al. Asthma and allergic rhinitis in Quebec children. *Can Respir J*. 2004;11:343-348.
4. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy*. 2004;59:7-11.
5. Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM, et al. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy. *Epidemiol Rev*. 2002;24:154-175.
6. Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, et al. Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: A review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev*. 2002;24:176-189.
7. Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl 3):475-482.
8. Schaub B, Lauener R, Von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:969-977.
9. Dik N, Tate RB, Manfreda J, et al. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest*. 2004;126:1147-1153.
10. Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiol*. 1995;6:178-180.
11. Infante-Rivard C, Gautrin D, Malo JL, et al. Maternal smoking and childhood asthma. *Am J Epidemiol*. 1999;150:528-531.
12. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, et al. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol*. 2001;153:653-658.
13. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:827-832.
14. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax*. 2001;56:758-762.
15. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:43-50.

16. Martel MJ, Rey É, Beauchesne M-F, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ*. 2005;330:230-233.
17. Lubin JH, Gail MH. Biased Selection of Controls for Case Control Analyses of Cohort Studies. *Biometrics*. 1984;40:63-75.
18. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, et al. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiol*. 1998;9:309-315.
19. Schaubel D, Hanley J, Collet JP, et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol*. 1997;146:450-458.
20. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Health*. 1989;79:340-349.
21. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1239-1243.
22. Raby BA, Van Steen K, Celedon JC, et al. Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:552-558.
23. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *J Pediatr*. 2004;144:321-326.
24. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;DOI 10.1378/chest.06-3008.
25. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *New Engl J Med*. 1995;332:133-138.
26. Rona RJ, DuranTauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:454-460.
27. Oliveti JF, Kercksmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African- American children. *Am J Epidemiol*. 1996;143:570-577.
28. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:176-181.
29. Hallberg J, Anderson M, Wickman M, et al. Sex influences on lung function and medications in childhood asthma. *Acta Paediatr*. 2006;95:1191-1196.
30. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax*. 2000;55:239-244.
31. Ernst P, Demissie K, Joseph L, et al. Socioeconomic-Status and Indicators of Asthma in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:570-575.
32. Sin DD, Svenson LW, Cowie RL, et al. Can universal access to health care eliminate health inequities between children of poor and nonpoor families?: A case study of childhood asthma in Alberta. *Chest*. 2003;124:51-56.

33. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:72-77.
34. Volkmer RE, Ruffin RE, Wigg NR, et al. The Prevalence of Respiratory Symptoms in South-Australian Preschool-Children .2. Factors Associated with Indoor Air-Quality. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:116-120.
35. Levesque B, Lajoie P, Rhainds M, et al. Enquete sociale et de sante de 1998 au Quebec: divers determinants des maladies chroniques respiratoires. *Can J Pub Health*. 2001;92:228-232.
36. Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1075-1084.
37. Darlow BA, Horwood LJ, Mogridge N. Very low birthweight and asthma by age seven years in a national cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:291-296.
38. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tobacco Contr*. 2006;15.
39. Bousquet J, Jacot W, Yssel H, et al. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy*. 2004;59:138-147.
40. Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129:610-618.
41. Tantisira KG, Weiss ST. Childhood infections and asthma: at the crossroads of the hygiene and Barker hypotheses. *Respir Res*. 2001;2:324-327.
42. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax*. 2000;55:S2-S10.

Figure 6.1

Figure 6.1 Title: Two-stage nested case-control study course

Figure 6.1 Legend: Description of the two-stage nested case-control study course:

1) a cohort of children of asthmatic and non-asthmatic mothers was isolated; 2) stage 1: cases and matched controls were selected from the cohort; 3) stage 2: balanced sampling was subsequently performed to obtain a sub-sample of cases and controls to which questionnaires were mailed. Information on the questionnaire response is also provided.

Figure 1 Footnote: In the first-stage of sampling, cases of asthma were identified within the cohort and 20 controls were selected among the "riskset" of children at risk of asthma at the occurrence of the case.

In the second-stage, balanced sampling of cells of the first-stage exposure-outcome cross-table was performed, allowing an over-representation of small cells and an increase in study power. Therefore, in this stage of sampling, the asthma status of the mother and the occurrence of childhood asthma were considered. Random sampling without replacement was used, cases could only contribute as cases to the sampling pool, controls were selected among non-cases at the end of follow-up. Estimates obtained for maternal asthma in the statistical analyses were corrected using sampling fractions and maternal asthma estimates of the first-stage of the study.

Figure 6.1 - Two-stage nested case-control study course

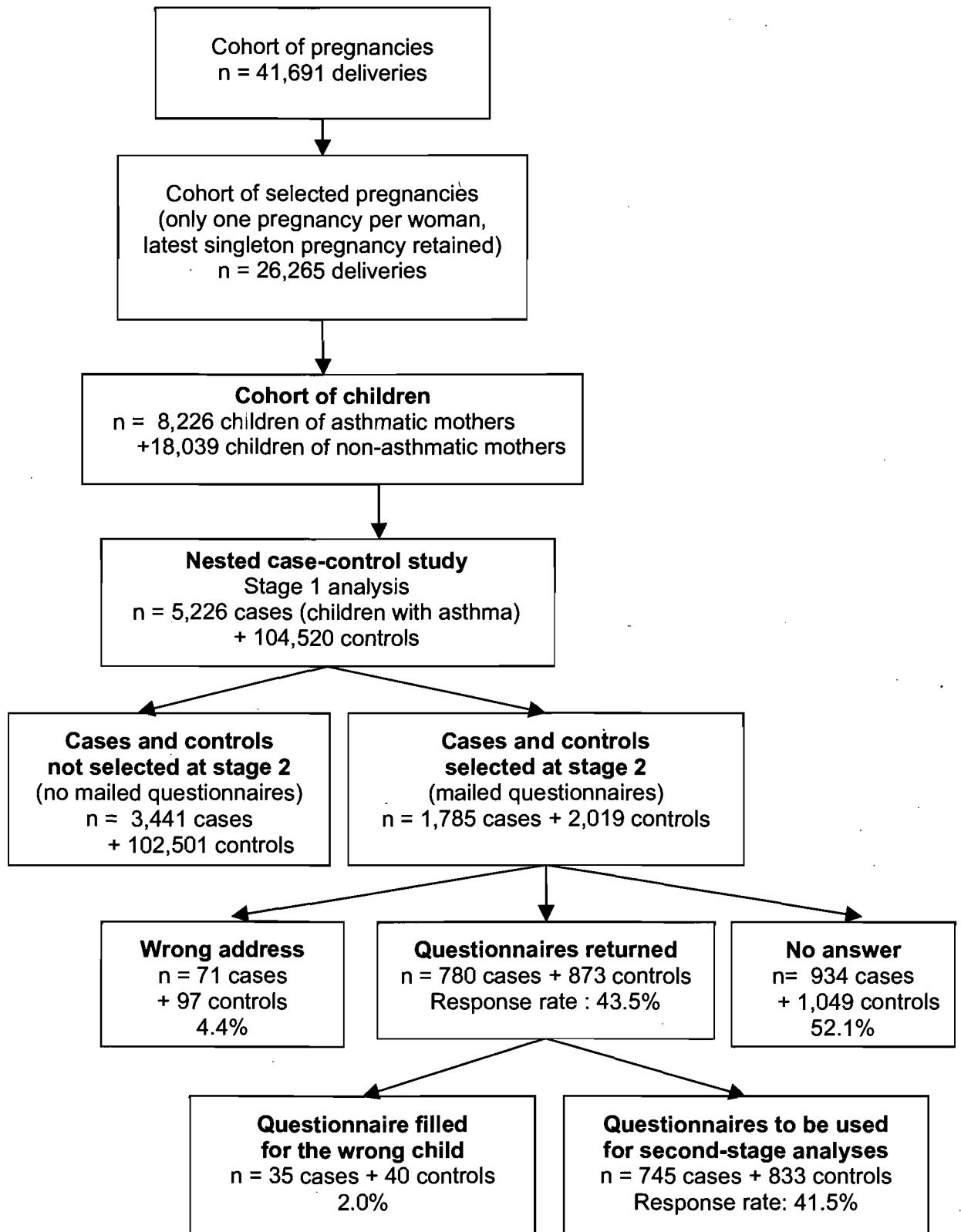


Table 6.1 - Characteristics of asthma cases and matched controls obtained from the administrative databases (first-stage of sampling).

	Childhood asthma cases (n=5,226)	Controls (n=104,520)	Crude RR (95%CI)	Adjusted RR (95%CI)
Child				
Male gender	3,041 (58.2%)	51,905 (49.7%)	1.41 (1.33 ; 1.49)	1.44 (1.36 ; 1.52)
Small-for-gestational-age	703 (13.5%)	12,535 (12.0%)	1.14 (1.05 ; 1.24)	1.04 (0.96 ; 1.13)
Allergic rhinitis prior index date	144 (2.8%)	1,512 (1.5%)	1.95 (1.63 ; 2.32)	1.75 (1.46 ; 2.09)
Atopic dermatitis prior index date	505 (9.7%)	6,487 (6.2%)	1.63 (1.48 ; 1.79)	1.57 (1.42 ; 1.73)
≥1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	2,057 (39.4%)	27,452 (26.3%)	1.83 (1.73 ; 1.94)	1.59 (1.50 ; 1.68)
Maternal socio-demographics				
≥ 35 years old at conception	406 (7.8%)	11,015 (10.5%)	0.72 (0.65 ; 0.79)	0.79 (0.71 ; 0.87)
Social welfare	4,172 (79.8%)	76,510 (73.2%)	1.58 (1.47 ; 1.70)	1.12 (1.03 ; 1.21)
Education				
Missing	371 (7.1%)	7,075 (6.8%)	1.76 (1.49 ; 2.07)	1.32 (1.12 ; 1.56)
< 12 years	2,887 (55.2%)	51,960 (49.7%)	1.87 (1.64 ; 2.13)	1.28 (1.12 ; 1.47)
12-15 years	1,709 (32.7%)	36,921 (35.3%)	1.55 (1.36 ; 1.77)	1.27 (1.11 ; 1.46)
> 15 years	259 (5.0%)	8,564 (8.2%)	reference	reference
Living in rural area	1,053 (20.2%)	22,820 (21.8%)	0.90 (0.84 ; 0.97)	0.98 (0.91 ; 1.05)
Pregnancy				
Number of prenatal visits				
0-5 visits	1,013 (19.4%)	22,333 (21.4%)	0.84 (0.78 ; 0.91)	0.88 (0.81 ; 0.95)
6-16 visits	4,011 (76.7%)	78,663 (75.2%)	reference	reference
> 16 visits	202 (3.9%)	3,524 (3.4%)	1.34 (1.14 ; 1.57)	1.03 (0.88 ; 1.22)
≥1 obstetrician visit during pregnancy	4,338 (83.0%)	84,926 (81.3%)	1.13 (1.05 ; 1.21)	1.06 (0.98 ; 1.15)
Mode of delivery				
Vaginal delivery	4,177 (79.9%)	85,504 (81.8%)	reference	reference
Unplanned caesarean section	548 (10.5%)	10,591 (10.1%)	1.06 (0.97 ; 1.16)	1.04 (0.95 ; 1.14)
Planned caesarean section	501 (9.6%)	8,425 (8.1%)	1.21 (1.11 ; 1.34)	1.14 (1.03 ; 1.26)
Pregnancy in the preceding year	1,520 (29.1%)	28,171 (27.0%)	1.11 (1.05 ; 1.18)	1.03 (0.97 ; 1.09)
Intra-nasal corticosteroids use	253 (4.8%)	3,318 (3.2%)	1.55 (1.36 ; 1.77)	1.02 (0.89 ; 1.17)
Number of antibiotic prescriptions filled (mean (sd), RR for each additional prescription)	0.70 (0.99)	0.49 (0.85)	1.25 (1.22 ; 1.29)	1.09 (1.06 ; 1.12)
Maternal health				
Asthma during pregnancy	2,681 (51.3%)	30,318 (29.0%)	2.58 (2.44 ; 2.73)	2.26 (2.13 ; 2.40)
Chronic hypertension	120 (2.3%)	1,687 (1.6%)	1.43 (1.19 ; 1.73)	1.24 (1.02 ; 1.51)
Pregnancy-induced hypertension	290 (5.6%)	5,596 (5.4%)	1.04 (0.92 ; 1.17)	0.94 (0.83 ; 1.07)
Diabetes mellitus	106 (2.0%)	1,802 (1.7%)	1.18 (0.97 ; 1.44)	0.99 (0.81 ; 1.21)
Gestational diabetes	440 (8.4%)	7,948 (7.6%)	1.12 (1.01 ; 1.24)	1.07 (0.96 ; 1.18)

RR : rate ratio, --: not retained in first-stage multivariate model.

Table 6.2 – Characteristics of asthma cases and matched controls who answered the postal questionnaire (second-stage of sampling).

	Childhood asthma cases (n=745)	Controls (n=833)	Crude OR (95%CI)	p-value
Child				
Breastfeeding				
< 6 months	174 (23.4%)	228 (27.4%)	0.69 (0.54 ; 0.88)	0.02
≥ 6 months	125 (16.8%)	189 (22.7%)	0.60 (0.46 ; 0.78)	<0.01
Unknown duration	429 (57.5%)	387 (46.4%)	0.53 (0.29 ; 0.98)	0.04
No breastfeeding	17 (2.3%)	29 (3.5%)	reference	ref.
Newborn's administration of O ₂ in hospital				
> 24h after birth	101 (13.6%)	40 (4.8%)	3.25 (2.22 ; 4.76)	<0.01
Unknown duration	64 (8.6%)	47 (5.6%)	1.75 (1.18 ; 2.59)	0.01
No O ₂ administration after birth	580 (77.8%)	746 (89.6%)	reference	ref.
≥1 diagnosis of broncho-pulmonary disease (Wheezing, bronchiolitis, bronchitis, pneumonia)				
Prior index date	394 (52.9%)	243 (29.2%)	3.35 (2.69 ; 4.16)	<0.01
At unknown age	86 (11.5%)	43 (5.2%)	4.13 (2.78 ; 6.12)	<0.01
No diagnosis	265 (35.6%)	547 (65.6%)	reference	ref.
Allergies developing prior index date (ASA, animals, dust mites, hay fever, pollen, other aeroallergens, cutaneous allergies, mold, metal)	38 (5.1%)	25 (3.0%)	1.74 (1.04; 2.91)	0.04
Maternal socio-demographics				
Child always living with mother prior index date	730 (98.0%)	810 (97.3%)	1.38 (0.72 ; 2.67)	0.34
Annual family income on the year of delivery (in Canadian \$)				
≤ 18 000\$	514 (69.0%)	471 (56.5%)	1.80 (1.34 ; 2.43)	<0.01
18 001\$-30 000\$	148 (19.9%)	225 (27.0%)	1.07 (0.77 ; 1.53)	0.64
> 30 000\$	83 (11.1%)	137 (16.5%)	reference	ref.
Maternal health				
Maternal weight gain > 9kg during pregnancy	611 (82.0%)	707 (84.9%)	0.81 (0.62 ; 1.06)	0.13
Maternal history of atopy (≥1 marker: AR, AD, hay fever or other allergies)	563 (75.6%)	669 (80.3%)	0.76 (0.60 ; 0.96)	0.02
Paternal and siblings' health				
Paternal history of asthma	113 (15.2%)	76 (9.1%)	1.78 (1.31 ; 2.43)	<0.01
Paternal history of atopy (≥1 marker: AR, AD, hay fever or other allergies)	181 (24.3%)	195 (23.4%)	1.05 (0.83 ; 1.32)	0.68
History of asthma in siblings	289 (38.8%)	221 (26.5%)	1.51 (1.19 ; 1.92)	<0.01
No history of asthma in siblings	181 (24.3%)	294 (35.3%)	0.71 (0.56 ; 0.91)	<0.01
No siblings	275 (36.9%)	318 (38.2%)	reference	ref.
History of atopy in siblings (≥1 marker: AR, AD, hay fever or other allergies)	289 (38.8%)	260 (31.2%)	1.17 (0.93 ; 1.48)	0.19
No history of atopy in siblings	180 (24.2%)	282 (33.9%)	0.67 (0.53 ; 0.86)	<0.01
No siblings	276 (37.0%)	291 (34.9%)	reference	ref.

OR: odds ratio, AR: allergic rhinitis, AD: atopic dermatitis, ASA: acetylsalicylic acid

Table 6.2 – Characteristics of asthma cases and matched controls who answered the postal questionnaire (second-stage of sampling) (continued)

	Childhood asthma cases (n=745)	Controls (n=833)	Crude OR (95%CI)	p-value
Parental lifestyle				
Maternal smoking during pregnancy	440 (59.1%)	452 (54.3%)	1.22 (1.00 ; 1.49)	0.06
Maternal smoking from birth until the index date	451 (60.5%)	472 (56.7%)	1.17 (0.96 ; 1.43)	0.12
Paternal smoking during pregnancy	281 (37.7%)	294 (35.3%)	1.10 (0.90 ; 1.36)	0.32
Paternal smoking from birth until the index date	270 (36.2%)	286 (34.3%)	1.09 (0.88 ; 1.34)	0.43
Environment				
Area of residence during pregnancy				
Countryside				
Farm with farm animals	9 (1.2%)	17 (2.0%)	0.57 (0.25 ; 1.28)	0.17
Farm without farm animals	151 (20.3%)	179 (21.5%)	0.90 (0.71 ; 1.15)	0.41
Village or town	558 (74.9%)	596 (71.6%)	reference	ref.
Missing	27 (3.6%)	41 (4.9%)	0.70 (0.43 ; 1.16)	0.17
Area of residence from birth until index date				
Countryside				
Farm with farm animals	12 (1.6%)	27 (3.2%)	0.46 (0.23 ; 0.92)	0.03
Farm without farm animals	172 (23.1%)	232 (27.9%)	0.77 (0.61 ; 0.97)	0.03
Village or town	533 (71.5%)	553 (66.4%)	reference	ref.
Missing	28 (3.8%)	21 (2.5%)	1.38 (0.78 ; 2.47)	0.27
Presence of pets at home (≥2months) during pregnancy	381 (51.1%)	462 (55.5%)	0.84 (0.69 ; 1.03)	0.09
Presence of pets at home (≥2months) from birth until the index date	404 (54.2%)	543 (65.2%)	0.63 (0.52 ; 0.78)	<0.01
Daycare attendance from birth until index date	315 (42.3%)	444 (53.3%)	0.64 (0.53 ; 0.78)	<0.01
Presence of wood-burning fireplace in home during pregnancy	82 (11.0%)	134 (16.1%)	0.65 (0.48 ; 0.87)	<0.01
Presence of wood-burning fireplace in home from birth until the index date	96 (12.9%)	186 (22.3%)	0.52 (0.39 ; 0.67)	<0.01
Heating system in place during pregnancy				
Electric	567 (76.1%)	589 (70.7%)	1.16 (0.87 ; 1.56)	0.31
Wood	36 (4.8%)	65 (7.8%)	0.67 (0.41 ; 1.09)	0.11
Combined	46 (6.2%)	63 (7.6%)	0.88 (0.55 ; 1.41)	0.60
Other	96 (12.9%)	116 (13.9%)	reference	ref.
Heating system in place from birth until index date				
Electric	567 (76.1%)	558 (67.0%)	1.07 (0.77 ; 1.48)	0.70
Wood	28 (3.7%)	64 (7.7%)	0.46 (0.27 ; 0.79)	0.01
Combined	69 (9.3%)	126 (15.1%)	0.58 (0.38 ; 0.88)	0.01
Other	81 (10.9%)	85 (10.2%)	reference	ref.
Presence of mold in mother's bedroom during pregnancy	76 (10.2%)	86 (10.3%)	0.99 (0.71 ; 1.37)	0.94
Presence of mold in child's bedroom from birth until the index date	79 (10.6%)	87 (10.4%)	1.02 (0.74 ; 1.40)	0.92

OR: odds ratio, AR: allergic rhinitis, AD: atopic dermatitis

Table 6.3 – Multivariate analysis of the determinants of the incidence of asthma in the offspring (combining first- and second-stage variables).

	Adjusted OR (95%CI)
Child	
Male gender	1.50 (1.20 ; 1.88)
Atopic dermatitis prior index date	1.87 (1.22 ; 2.86)
Antibiotic prescription between birth and index date or within the first 6 months of life	1.70 (1.34 ; 2.15)
Newborn's administration of O ₂ > 24h in hospital after birth	2.02 (1.33 ; 3.06)
Unknown duration	1.24 (0.80 ; 1.92)
No O ₂ administration	reference
At least 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease (Wheezing, Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonia)	
Prior index date	3.12 (2.46 ; 3.95)
At unknown age	3.63 (2.37 ; 5.54)
No diagnosis	reference
Breastfeeding < 6 months	0.70 (0.53 ; 0.92)
≥ 6 months	0.77 (0.57 ; 1.03)
Unknown duration	0.74 (0.37 ; 1.47)
No breastfeeding	reference
Maternal Socio-Demographics	
Social welfare	1.87 (1.43 ; 2.44)
Pregnancy	
Asthma during pregnancy	1.66 (1.38 ; 2.00)
Use of intra-nasal corticosteroids	0.66 (0.44 ; 1.00)
Number of antibiotic prescriptions filled (each additional prescription)	1.15 (1.03 ; 1.29)
Paternal and Siblings' Health	
Paternal history of asthma	1.66 (1.17 ; 2.36)
History of asthma in siblings	1.50 (1.14 ; 1.96)
No history of asthma in siblings	0.90 (0.68 ; 1.19)
No siblings	reference
Environment	
Presence of wood-burning fireplace in home prior index date	0.59 (0.43 ; 0.80)
Daycare attendance prior index date	0.75 (0.60 ; 0.94)
Presence of pets at home (≥2months) prior index date	0.67 (0.54 ; 0.85)

OR: odds ratio

Table 6.4 – Multivariate first-stage analysis for subgroups of children (cases and matched controls) selected based on the age at onset of asthma.

	< 3 years old	≥3 years old
Number of cases / controls	4 291 / 85 820	935 / 18 700
Child		
	Adjusted RR (95%CI)	Adjusted RR (95%CI)
Male gender	1.53 (1.44 ; 1.63)	NR
Allergic rhinitis prior index date	1.89 (1.49 ; 2.38)	1.65 (1.26 ; 2.17)
Atopic dermatitis prior index date	1.60 (1.43 ; 1.79)	1.53 (1.26 ; 1.85)
≥ 1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1.66 (1.55 ; 1.77)	1.29 (1.12 ; 1.49)
Maternal socio-demographics		
≥ 35 years old at conception	0.77 (0.68 ; 0.86)	NR
Social welfare	1.10 (1.01 ; 1.20)	NR
Education		
Missing	1.42 (1.18 ; 1.70)	NR
< 12 years	1.39 (1.20 ; 1.61)	
12-15 years	1.33 (1.15 ; 1.55)	
> 15 years	reference	
Pregnancy		
Number of prenatal visits		
0-5 visits	0.86 (0.79 ; 0.94)	NR
6-16 visits	reference	
> 16 visits	1.06 (0.89 ; 1.27)	
Mode of delivery		
Vaginal delivery	reference	NR
Unplanned caesarean section	1.05 (0.95 ; 1.16)	
Planned caesarean section	1.18 (1.06 ; 1.32)	
Number of antibiotic prescriptions filled (RR for each additional prescription)	1.10 (1.06 ; 1.13)	NR
Maternal health		
Asthma during pregnancy	2.30 (2.15 ; 2.46)	2.19 (1.92 ; 2.50)
Chronic hypertension	NR	1.77 (1.18 ; 2.65)

RR : rate ratio, NR: not retained in first-stage multivariate model.

Adjusted RRs are obtained using conditional logistic regression. Adjusted RRs displayed are adjusted for the other variables presented in the table.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Mrs Marie-Claude Giguère from the Régie de l'assurance maladie du Québec, Mrs Chantal Girard from the Institut de la statistique du Québec and Mrs Louise Légaré from the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec for assistance with the data. We are grateful to M. Daniel Bourassa of the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study. We thank Mrs Karine Chouinard and Mrs Myriam Fortin for data entry and are also grateful to Mrs Chouinard for helping with the logistics of the study. Finally, many thanks to all women who kindly participated in this study by filling out the questionnaire.

M.-J. Martel has received a doctoral research scholarship from the K. M. Hunter Foundation–Canadian Institutes for Health Research. E. Rey has received grant support from Pfizer and is on the speakers' bureau for Duschenay. MFB has received grant support from Bayer Canada Inc, GlaxoSmithKline Canada Inc, Merck Frosst Inc, and AstraZeneca Canada Inc, for some of her research projects and has received honoraria for oral presentations from Pfizer Canada Inc, AstraZeneca Inc, GlaxoSmithKline Canada Inc, and Boehringer Ingelheim Canada Inc., and co-chairs the Astra-Zeneca Endowment Pharmaceutical Chair in Respiratory Health. J.-L. Malo has received supports for clinical assays of various anti-asthma drugs produced by several pharmaceutical companies (Altana Pharma Inc., GlaxoSmithKline Inc., Hoffmann-LaRoche Limited, AstraZeneca Inc.). S. Perreault is the recipient of a Chercheur Boursier Senior II salary support from the Fonds de la recherche en santé du Québec. L. Blais has received grant support from AstraZeneca, Amgen Canada Inc and GlaxoSmithKline, co-chairs the AstraZeneca Endowment Pharmaceutical Chair in Respiratory Health and is the recipient of a Chercheur Boursier Junior II salary support from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

6.2 Résultats additionnels

Le manuscrit présente les résultats principaux de cette seconde étude. Cependant, l'éditeur et les réviseurs de l'American Journal of Epidemiology ont soulevé des questions pertinentes qui ont nécessité de nombreuses analyses supplémentaires.

Bien qu'il eut été intéressant de présenter celles-ci dans leur intégralité, il s'agit d'un document relativement volumineux en raison des multiples analyses demandées par l'éditeur. Par conséquent, les analyses les plus pertinentes sont présentées ici, telles que transmises à l'éditeur, de manière à approfondir l'étude des déterminants de l'asthme chez l'enfant et à démontrer la robustesse du modèle de régression.

**Determinants of the Incidence of Childhood Asthma :
Two-Stage Case-Control Study**

Manuscript submitted on December 14, 2007
to the American Journal of Epidemiology

**Response to Reviewers (exerpts)
March 20, 2008**

Reviewer 1, comment 1: The authors selected 5,226 cases nested within the birth cohort of 26,265 unrelated singleton children, and 20 controls per case to represent the “risk set” at the time of diagnosis or treatment of the index case. These matched sets are then analysed (appropriately) by conditional logistic regression, to derive rate ratios. This is equivalent to a proportional hazards regression on the full cohort, and makes the assumption that the rate (hazard) ratios are constant throughout the period of follow-up. This assumption is not tested and is extremely unlikely to hold for childhood asthma, which contains diverse phenotypes with different ages of onset. At the very least, the assumption that the rate ratios are independent of age at onset should be formally tested. However, I would much prefer to see the analysis in table 1 subdivided by age at onset (eg. <3, 4-6, 7-10 years). With the large number of cases available, there should be adequate precision within age-specific subgroups.

Authors’ response: We agree that the hazard function is potentially not constant over age and as suggested, we have conducted sub-group analyses based on the age at diagnosis. We conducted the analysis of the stage 1 for subgroups of children (cases and matched controls) based on the age at the onset of asthma: age < 3 years old, 3 to 5 years old, and > 5 years old. The results of these analyses are presented below.

Table 6.5 – Multivariate stage 1 analysis for subgroups of children (cases and matched controls) selected based on the age at the onset of asthma.

	< 3 years old (4 291 cases & 85 820 controls) Adjusted RR (95%CI)	3 to 5 years old (714 cases & 14 280 controls) Adjusted RR (95%CI)	> 5 years old (221 cases & 4 420 controls) Adjusted RR (95%CI)
Child			
Male gender	1.53 (1.44 ; 1.63)	--	--
Small-for-gestational-age	--	1.23 (1.00 ; 1.50)	--
Allergic rhinitis prior index date	1.89 (1.49 ; 2.38)	--	2.53 (1.68 ; 3.81)
Atopic dermatitis prior index date	1.60 (1.43 ; 1.79)	1.62 (1.30 ; 2.01)	--
≥ 1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1.66 (1.55 ; 1.77)	1.36 (1.16 ; 1.59)	--
Maternal socio-demographics			
≥ 35 years old at conception	0.77 (0.68 ; 0.86)	--	--
Social welfare	1.10 (1.01 ; 1.20)	--	--
Education			
Missing	1.42 (1.18 ; 1.70)		
< 12 years	1.39 (1.20 ; 1.61)	--	--
12-15 years	1.33 (1.15 ; 1.55)		
> 15 years	reference		

Table 6.5 – Multivariate stage 1 analysis for subgroups of children (cases and matched controls) selected based on the age at the onset of asthma.
(cont'd)

	< 3 years old (4 291 cases & 85 820 controls) Adjusted RR (95%CI)	3 to 5 years old (714 cases & 14 280 controls) Adjusted RR (95%CI)	> 5 years old (221 cases & 4 420 controls) Adjusted RR (95%CI)
Pregnancy			
Number of prenatal visits			
0-5 visits	0.86 (0.79 ; 0.94)	--	--
6-16 visits	reference		
> 16 visits	1.06 (0.89 ; 1.27)		
Mode of delivery			
Vaginal delivery	reference		
Unplanned caesarean section	1.05 (0.95 ; 1.16)	--	--
Planned caesarean section	1.18 (1.06 ; 1.32)		
Number of antibiotic prescriptions filled (each additional prescription)	1.10 (1.06 ; 1.13)	--	--
Maternal health			
Asthma during pregnancy	2.30 (2.15 ; 2.46)	2.13 (1.83 ; 2.48)	2.43 (1.84 ; 3.19)
Chronic hypertension	--	1.91 (1.23 ; 2.97)	--

Subdividing the pool of cases and controls resulted in lower statistical power, which allowed a lower number of variables to remain in the reduced models. However, although it is possible to distinguish that maternal asthma remains a strong risk factor among all age groups, as are child-related characteristics, it is difficult to draw conclusions regarding the differences between models, due to the greater power and to the larger variables/case ratio of the <3 years old subgroup, compared to the two other subgroups. In fact, there are 6 times more cases in the <3 years old analysis, compared with the 3-5 years old analysis. In addition, for variables that are common between the models, the magnitude of the effects may be considered as being similar as all confidence intervals overlap.

For stage 2, the analyses become less informative due to the low power and the large number of variables. As a result and for information purposes only, 2 analyses are provided below: among < 3 year-olds and ≥ 3 year-olds.

Table 6.6 – Multivariate stage 2 analysis for subgroups of children (cases and controls) selected based on the age at the onset of asthma.

	< 3 years old (616 cases & 461 controls) Adjusted RR (95%CI)	≥ 3 years old (129 cases & 372 controls) Adjusted RR (95%CI)
Child		
Male gender	1.70 (1.27 ; 2.27)	--
Allergic rhinitis prior index date	--	4.21 (1.46 ; 12.18)
Atopic dermatitis prior index date	2.36 (1.26 ; 4.41)	--
≥ 1 antibiotic prescription between birth and index date or within the first 6 months of life	2.50 (1.82 ; 3.42)	--
Newborn's administration of O ₂ > 24h in hospital after birth Unknown duration No O ₂ administration	2.62 (1.48 ; 4.63) 1.53 (0.82 ; 2.85) reference	--
≥ 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease (Wheezing, Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonia) Prior index date At unknown age No diagnosis	3.04 (2.24 ; 4.12) 5.83 (3.15 ; 10.79) Reference	2.56 (1.65 ; 3.98) 1.28 (0.56 ; 2.94) Reference
Breastfeeding < 6 months ≥ 6 months Unknown duration No breastfeeding	0.57 (0.40 ; 0.81) 0.52 (0.36 ; 0.75) 1.03 (0.39 ; 2.72) reference	--
Maternal Socio-Demographics		
Social welfare	3.24 (2.37 ; 4.44)	--
Pregnancy		
Asthma during pregnancy	1.53 (1.13 ; 2.08)	--
Use of intra-nasal corticosteroids	--	0.34 (0.12 ; 0.92)
Maternal Health		
Maternal history of atopy	0.65 (0.45 ; 0.95)	--
Siblings' Health		
History of asthma in siblings No history of asthma in siblings No siblings	1.57 (1.10 ; 2.24) 0.67 (0.47 ; 0.95) reference	--
Environment		
Presence of wood-burning fireplace in home prior index date	0.65 (0.44 ; 0.97)	0.51 (0.29 ; 0.90)

Consequently, we suggest not to present the results of this analysis to the reader, and only to refer to the analysis in the manuscript, as part of limitations of the study, in the Discussion section. This section (p.16-17) reads as follows:

It would have been of interest to present a subgroup analysis based on the age at asthma diagnosis, to allow the comparison of the most influential determinants of the incidence of childhood asthma among children of < 3 years old, 3 to 5 years old, and > 5 years old. In fact among the first-stage sample, there were 4291 cases in the <3 years old subgroup, compared with 714 cases and 221 cases in the 3 to 5 years old and > 5 years old subgroups,

respectively. For the first-stage subgroup analyses, although it is possible to distinguish that maternal asthma remains a strong risk factor among all age groups, as are child-related characteristics, it is difficult to draw conclusions regarding the differences between models, due to the greater power and to the larger variables/case ratio of the <3 years old subgroup, compared to the other two subgroups. The second-stage subgroup analyses had very low power, thereby preventing the presentation of informative comparative analyses.

Reviewer 1, comment 4: Backward selection implies that the authors fitted the most complex model to the data and would be in a position to comment on the fully adjusted RRs for all risk factors. This would be more informative than just presenting the adjusted results from the parsimonious model, since it would allow an assessment of confounding effects for all variables. It might be argued that the exception would be intercorrelated risk factors, but there are examples of these retained in the parsimonious model (eg. Allergic rhinitis and atopic dermatitis; social welfare and maternal education).

Authors' response: In Table 1 of the manuscript, we indeed provide the result of the reduced model. We agree that more information is available to the reader when the full adjusted model is provided. The estimates obtained are provided below. Therefore, we have modified Table 1 to include all estimates from the stage 1 multivariate analysis and have included it on page 23 of the manuscript.

Table 6.7 – Multivariate stage 1 analysis of asthma cases and matched controls (full model)

	Adjusted RR (95%CI)
Child	
Male gender	1.44 (1.36 ; 1.52)
Small-for-gestational-age	1.04 (0.96 ; 1.13)
Allergic rhinitis prior index date	1.75 (1.46 ; 2.09)
Atopic dermatitis prior index date	1.57 (1.42 ; 1.73)
≥ 1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1.59 (1.50 ; 1.68)
Maternal socio-demographics	
≥ 35 years old at conception	0.79 (0.71 ; 0.87)
Social welfare	1.12 (1.03 ; 1.21)
Education	
Missing	1.32 (1.12 ; 1.56)
< 12 years	1.28 (1.12 ; 1.47)
12-15 years	1.27 (1.11 ; 1.46)
> 15 years	reference
Living in rural area	0.98 (0.91 ; 1.05)

Table 6.7 – Multivariate stage 1 analysis of asthma cases and matched controls (full model) (cont'd)

Pregnancy	
Number of prenatal visits	
0-5 visits	0.88 (0.81 ; 0.95)
6-16 visits	reference
> 16 visits	1.03 (0.88 ; 1.22)
≥ 1 obstetrician visit during pregnancy	1.06 (0.98 ; 1.15)
Mode of delivery	
Vaginal delivery	reference
Unplanned caesarean section	1.04 (0.95 ; 1.14)
Planned caesarean section	1.14 (1.03 ; 1.26)
Pregnancy in the preceding year	1.03 (0.97 ; 1.09)
Intra-nasal corticosteroids use	1.02 (0.89 ; 1.17)
Number of antibiotic prescriptions filled (RR for each additional prescription)	1.09 (1.06 ; 1.12)
Maternal health	
Asthma during pregnancy	2.26 (2.13 ; 2.40)
Chronic hypertension	1.24 (1.02 ; 1.51)
Pregnancy-induced hypertension	0.94 (0.83 ; 1.07)
Diabetes mellitus	0.99 (0.81 ; 1.21)
Gestational diabetes	1.07 (0.96 ; 1.18)

For the stage 2 analysis, this question is being addressed in the response to comment 5b below.

Reviewer 1, comment 5b: In table 3 it would be useful to present the odds ratios for the “table 1” variables both before and after adjustment for the “table 2” variables, to evaluate the extent of confounding of the associations shown (with much greater precision) in table 1. This, it would seem, is the main strength of the two-stage sampling design.

Authors’ response: In order to visualize the extent of confounding, we agree with Reviewer 1 that the presentation of the before/after stage 1 full model is of interest. However, it is important to mention that this analysis can be performed only among the subgroup of children selected at stage 2, and because of the 2-step strategy that was used, we are presenting 2 full models after adjustment for the 2 sets of stage 2 variables: one adjusting for the stage 2 variables related to the period covering pregnancy and a second one for variables after the birth of the child.

Table 6.8 – Multivariate analysis of asthma cases and controls selected at stage 2 (full model – before and after adjustment for stage 2 variables).

	Before adjustment for stage 2 variables Adjusted RR (95%CI)	After adjustment for stage 2 variables (during pregnancy) Adjusted RR (95%CI)	After adjustment for stage 2 variables (after child birth) Adjusted RR (95%CI)
Child			
Male gender	1.65 (1.34 ; 2.04)	1.52 (1.21 ; 1.91)	1.52 (1.21 ; 1.91)
Small-for-gestational-age	0.92 (0.67 ; 1.24)	0.86 (0.61 ; 1.21)	0.85 (0.61 ; 1.20)
Allergic rhinitis prior index date	2.27 (1.04 ; 4.96)	1.88 (0.83 ; 4.26)	1.69 (0.75 ; 3.81)
Atopic dermatitis prior index date	1.80 (1.20 ; 2.68)	1.92 (1.25 ; 2.95)	1.87 (1.21 ; 2.88)
≥ 1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1.85 (1.49 ; 2.31)	1.65 (1.30 ; 2.09)	1.69 (1.33 ; 2.15)
Maternal socio-demographics			
≥ 35 years old at conception	0.86 (0.58 ; 1.27)	0.85 (0.55 ; 1.31)	0.81 (0.52 ; 1.24)
Social welfare	1.98 (1.52 ; 2.59)	1.81 (1.30 ; 2.51)	1.75 (1.25 ; 2.43)
Education			
Missing	0.92 (0.47 ; 1.78)	0.82 (0.40 ; 1.69)	0.78 (0.37 ; 1.61)
< 12 years	1.10 (0.66 ; 1.83)	0.91 (0.52 ; 1.61)	0.90 (0.51 ; 1.59)
12-15 years	1.10 (0.66 ; 1.81)	1.05 (0.60 ; 1.81)	1.07 (0.62 ; 1.85)
> 15 years	reference	reference	reference
Living in rural area	0.83 (0.65 ; 1.07)	0.71 (0.49 ; 1.04)	1.05 (0.74 ; 1.48)
Pregnancy			
Number of prenatal visits			
0-5 visits	1.10 (0.81 ; 1.47)	0.94 (0.67 ; 1.30)	0.94 (0.67 ; 1.30)
6-16 visits	reference	reference	reference
> 16 visits	0.66 (0.39 ; 1.09)	0.84 (0.48 ; 1.46)	0.80 (0.46 ; 1.40)
≥ 1 obstetrician visit during pregnancy	0.94 (0.71 ; 1.24)	0.89 (0.66 ; 1.20)	0.90 (0.67 ; 1.22)
Mode of delivery			
Vaginal delivery	reference	reference	reference
Unplanned caesarean section	0.98 (0.72 ; 1.36)	0.86 (0.61 ; 1.23)	0.84 (0.59 ; 1.20)
Planned caesarean section	1.52 (1.04 ; 2.20)	1.17 (0.77 ; 1.76)	1.17 (0.77 ; 1.77)
Pregnancy in the preceding year	1.23 (0.97 ; 1.57)	1.15 (0.88 ; 1.50)	1.17 (0.90 ; 1.53)
Intra-nasal corticosteroids use	0.66 (0.45 ; 0.97)	0.68 (0.45 ; 1.02)	0.69 (0.45 ; 1.04)
Number of antibiotic prescriptions filled (RR for each additional prescription)	1.19 (1.07 ; 1.32)	1.15 (1.03 ; 1.29)	1.16 (1.03 ; 1.30)
Maternal health			
Asthma during pregnancy	2.19 (1.90 ; 2.53)	2.03 (1.61 ; 2.57)	1.97 (1.56 ; 2.49)
Chronic hypertension	1.26 (0.62 ; 2.58)	1.36 (0.64 ; 2.89)	1.35 (0.63 ; 2.87)
Pregnancy-induced hypertension	1.21 (0.81 ; 1.79)	1.08 (0.70 ; 1.67)	1.10 (0.72 ; 1.70)
Diabetes mellitus	1.09 (0.53 ; 2.24)	0.70 (0.33 ; 1.49)	0.64 (0.30 ; 1.37)
Gestational diabetes	1.02 (0.70 ; 1.49)	0.99 (0.66 ; 1.49)	0.97 (0.65 ; 1.46)

Although this analysis is interesting, as it does not sizably modify the results and its presentation would add to an already lengthy manuscript, we suggest not to present these results to the reader, and only to refer to the analysis in the manuscript, as part of a number of sensitivity analyses conducted and make these results available to the reader upon request.

The section added to the Methods section (Statistical analysis, p.10) reads as follows:

A number of sensitivity analyses were conducted in this study, in order to further analyze the influence of some determinants. These were 1) subgroup analyses based on maternal asthma status during pregnancy (first-stage analysis only); 2) removing the variable "diagnosis of broncho-pulmonary conditions prior index date" from the pool of determinants studied; 3) among patients available at the second-stage of sampling, analyzing variables available from the first-stage of sampling, with and without adjustment for the variables obtained via the mailed questionnaires; 4) testing a definition of childhood asthma based on the occurrence of at least two diagnoses and one prescription for asthma.

The section added to the Results section (p.12) reads as follows:

Overall, all sensitivity analyses conducted did not sizably modify the results obtained (data available upon request).

Reviewer 1, comment 5c: Since the questionnaire subsample was stratified by maternal asthma, there is perhaps a case for presenting the results separately for children with and without maternal asthma.

Authors' response: In parallel to the present study, we have undertaken a study on the incidence of asthma among children of asthmatic mothers, with a particular focus on the control and severity of maternal asthma. The manuscript was submitted to the European Respiratory Journal and is presently in peer-review. We agree that it is interesting to present the results separately for children of asthmatic and non-asthmatic mothers. However, due to the significant logistical and financial resources required to conduct this study, the questionnaire information was obtained from asthmatic and non-asthmatic mothers based on power calculations and on the rationale that the study would include the maternal asthma variable as one of the determinants investigated and not as a stratification variable. As a result, we are able to present only the results of the multivariate analysis for the stage 1 separately for children of asthmatic and non-asthmatic mothers and we have very low power for the analysis of stage 2 of the children of non-asthmatic mothers (106 cases and 109 controls).

To select the matched sets for the analysis made among children of asthmatic mothers, we have retained the cases whose mothers were asthmatic during pregnancy and all matched controls born to asthmatic mothers. The same strategy was used for the selection of the matched sets pertaining to the analysis of children of non-asthmatic mothers. The table presenting the results of these analyses is displayed below:

Table 6.9 – Multivariate stage 1 analysis of asthma cases and matched controls according to the maternal asthma status during pregnancy.

	Among children of asthmatic mothers (2 680 cases and 15 578 controls) Adjusted RR (95%CI)	Among children of non-asthmatic mothers (2 545 cases and 36 160 controls) Adjusted RR (95%CI)
Child		
Male gender	1.52 (1.39 ; 1.65)	1.38 (1.27 ; 1.49)
Allergic rhinitis prior index date	1.58 (1.20 ; 2.08)	1.76 (1.36 ; 2.27)
Atopic dermatitis prior index date	1.45 (1.24 ; 1.68)	1.77 (1.54 ; 2.03)
≥ 1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1.51 (1.39 ; 1.65)	1.68 (1.54 ; 1.83)
Maternal socio-demographics		
≥ 35 years old at conception	0.77 (0.65 ; 0.91)	0.79 (0.69 ; 0.91)
Education		
Missing	1.42 (1.07 ; 1.89)	1.40 (1.13 ; 1.73)
< 12 years	1.35 (1.06 ; 1.72)	1.39 (1.18 ; 1.64)
12-15 years	1.37 (1.07 ; 1.75)	1.31 (1.11 ; 1.54)
> 15 years	reference	reference
Pregnancy		
Number of prenatal visits		
0-5 visits	--	0.85 (0.76 ; 0.95)
6-16 visits		reference
> 16 visits		1.02 (0.77 ; 1.34)
≥ 1 obstetrician visit during pregnancy	--	1.12 (1.01 ; 1.25)
Mode of delivery		
Vaginal delivery	reference	--
Unplanned caesarean section	1.02 (0.89 ; 1.16)	
Planned caesarean section	1.18 (1.03 ; 1.36)	
Number of antibiotic prescriptions filled (RR for each additional prescription)	1.11 (1.07 ; 1.15)	1.08 (1.03 ; 1.14)
Maternal health		
Chronic hypertension	--	1.41 (1.03 ; 1.94)

Although this analysis is interesting, its presentation would add to an already lengthy manuscript. Therefore, we suggest not to present these results to the reader; we have referred to the first-stage analysis in the manuscript, as part of a number of sensitivity analyses conducted and make these results available to the reader upon request.

The section added to the Methods section (Statistical analysis, p.10) reads as follows:

A number of sensitivity analyses were conducted in this study, in order to further analyze the influence of some determinants. These were 1) subgroup analyses based on maternal asthma status during pregnancy (first-stage analysis only); 2) removing the variable "diagnosis of broncho-pulmonary conditions prior index date" from the pool of determinants studied; 3) among

patients available at the second-stage of sampling, analyzing variables available from the first-stage of sampling, with and without adjustment for the variables obtained via the mailed questionnaires; 4) testing a definition of childhood asthma based on the occurrence of at least two diagnoses and one prescription for asthma.

The section added to the Results section (p.12) reads as follows:

Overall, all sensitivity analyses conducted did not sizably modify the results obtained (data available upon request).

Reviewer 2 comment 5: The authors acknowledge that a “diagnosis of prior bronchopulmonary disease,” which is the strongest independent risk factor for asthma in the multivariate analysis of Table 3, may be an early manifestation of not-yet-diagnosed asthma. As such, adjustment for this in the multivariate models may be over-adjustment and may obscure or weaken some other important associations. It would be interesting to see the results of the multivariate models when this factor is left out.

Authors’ response: We agree that the adjustment for broncho-pulmonary diseases could lead to over-adjustment, but as these conditions were also described as risk factors for asthma, we have made the decision to include these in the model. As suggested, we have performed an analysis without this covariate and are including the results below.

Table 6.10 – Analyses performed with and without the inclusion of the variable “At least 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease” in the analysis (combining first- and second-stage variables).

	Analysis with the broncho-pulmonary disease variable Adjusted OR (95%CI)	Analysis without the broncho-pulmonary disease variable Adjusted OR (95%CI)
Child		
Male gender	1.50 (1.20 ; 1.88)	1.60 (1.28 ; 1.98)
Atopic dermatitis prior index date	1.87 (1.22 ; 2.86)	1.80 (1.19 ; 2.73)
≥ 1 antibiotic prescription between birth and index date or within the first 6 months of life	1.70 (1.34 ; 2.15)	1.80 (1.44 ; 2.26)
Newborn’s administration of O ₂ > 24h in hospital after birth	2.02 (1.33 ; 3.06)	2.66 (1.78 ; 4.00)
Unknown duration	1.24 (0.80 ; 1.92)	1.50 (0.98 ; 2.29)
No O ₂ administration	reference	reference
≥ 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease (Wheezing, Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonia)		n/a
Prior index date	3.12 (2.46 ; 3.95)	
At unknown age	3.63 (2.37 ; 5.54)	
No diagnosis	reference	
Breastfeeding		
< 6 months	0.70 (0.53 ; 0.92)	0.72 (0.55 ; 0.94)
≥ 6 months	0.77 (0.57 ; 1.03)	0.76 (0.57 ; 1.02)
Unknown duration	0.74 (0.37 ; 1.47)	0.70 (0.36 ; 1.37)
No breastfeeding	reference	reference

Table 6.10 – Analyses performed with and without the inclusion of the variable “At least 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease” in the analysis (combining first- and second-stage variables). (cont'd)

	Analysis with the broncho-pulmonary disease variable Adjusted OR (95%CI)	Analysis without the broncho-pulmonary disease variable Adjusted OR (95%CI)
Maternal Socio-Demographics		
Social welfare	1.87 (1.43 ; 2.44)	1.76 (1.35 ; 2.28)
Pregnancy		
Asthma during pregnancy	1.66 (1.38 ; 2.00)	1.72 (2.47 ; 2.02)
Use of intra-nasal corticosteroids	0.66 (0.44 ; 1.00)	--
Number of antibiotic prescriptions filled (RR for each additional prescription)	1.15 (1.03 ; 1.29)	1.15 (1.04 ; 1.28)
Paternal and Siblings' Health		
Paternal history of asthma	1.66 (1.17 ; 2.36)	1.72 (1.23 ; 2.40)
History of asthma in siblings	1.50 (1.14 ; 1.96)	1.52 (1.17 ; 1.97)
No history of asthma in siblings	0.90 (0.68 ; 1.19)	0.87 (0.66 ; 1.14)
No siblings	reference	reference
Environment		
Presence of wood-burning fireplace in home prior index date	0.59 (0.43 ; 0.80)	0.68 (0.48 ; 0.96)
Daycare attendance prior index date	0.75 (0.60 ; 0.94)	0.79 (0.63 ; 0.98)
Presence of pets at home (≥ 2 months) prior index date	0.67 (0.54 ; 0.85)	0.68 (0.55 ; 0.85)
Heating system in place from birth until index date		
Electric		1.01 (0.71 ; 1.45)
Wood	--	0.53 (0.29 ; 0.97)
Combined		0.76 (0.46 ; 1.26)
Other		reference

Overall, not including this variable in the analysis did not change the results obtained in a sizeable manner. Therefore, we would suggest keeping the analysis as it is presented in the manuscript and to refer to this new analysis in the manuscript, as part of a number of sensitivity analyses conducted, and make these results available to the reader upon request.

The section added to the Methods section (Statistical analysis, p.10) reads as follows:

A number of sensitivity analyses were conducted in this study, in order to further analyze the influence of some determinants. These were 1) subgroup analyses based on maternal asthma status during pregnancy (first-stage analysis only); 2) removing the variable “diagnosis of broncho-pulmonary conditions prior index date” from the pool of determinants studied; 3) among patients available at the second-stage of sampling, analyzing variables available from the first-stage of sampling, with and without adjustment for the variables obtained via the mailed questionnaires; 4) testing a definition of childhood asthma based on the occurrence of at least two diagnoses and one prescription for asthma.

The section added to the Results section (p.12) reads as follows:

Overall, all sensitivity analyses conducted did not sizably modify the results obtained (data available upon request).

Reviewer's comment 11: There is no mention of the age of the children in the study apart from that they are less than 10 years of age. This should be included somewhere in the text, specifically when looking at the incidence of asthma in the population.

Authors' response: The follow-up of children varies in length and therefore, it is difficult to have a summary figure to describe it. However, the table below provides the proportion of asthma cases that was identified within sub-cohorts of children followed for at least the same amount of time:

Table 6.11 – Proportion of asthma cases identified within sub-cohorts of children followed for at least the same amount of time

Number of years of follow-up	Number of children followed at least for this period	Number of asthma cases diagnosed since birth	% of asthmatic children
Less than 1 year	26 265	1 874	7.13%
1	21 605	3 409	15.78%
2	16 621	3 631	21.85%
3	12 485	3 194	25.58%
4	9 074	2 600	28.65%
5	6 845	2 062	30.12%
6	5 383	1 647	30.60%
7	4 071	1 287	31.61%
8	2 869	922	32.14%
9	1 889	616	32.61%

The average length of follow-up is of 2.5 years and the mean age at diagnosis is 1.4 years old. In the Discussion section (p.16), we have added information based on the age at diagnosis:

"...there were 4291 cases in the <3 years old subgroup, compared with 714 cases and 221 cases in the 3 to 5 years old and > 5 years old subgroups, respectively."

Reviewer 3 comment 15: Page 14, paragraph 3, lines 8-10.

Although by using a definition of asthma that included code 493 and an asthma medication prescribed you are increasing your specificity, many children may have bronchiolitis or bronchitis and are labeled as asthma and treated as such. Have you thought about looking for repeated visits (i.e. at least 2) for asthma, which would further increase your specificity? This had been done in asthma and multiple other studies of other diseases to help ensure the as best as possible with administrative databases, that the diagnosis is as accurate as possible.

Authors' response: The choice of 1 asthma diagnosis and 1 filled prescription for an asthma medication was made as we aimed to have definitions of maternal asthma and childhood asthma that would be comparable. We agree that adding a

second asthma diagnosis to the definition would increase specificity. As suggested, we have conducted the stage 1 and stage 2 analyses using an asthma criteria which required 2 diagnoses and 1 prescription for asthma within a 2-year period. This has obviously reduced the sample size. The results of the stage 1 analysis are not modified in a sizeable manner, whereas those of the stage 2 analysis are mainly similar, with the exception of the variables pertaining to the pregnancy (asthma during pregnancy, use of intra-nasal corticosteroids, number of antibiotic prescriptions filled) that did not remain in the reduced model. Some other variables remained in the stage 2 reduced model (child always living with mother prior index date, maternal atopy, heating system in place from birth until index date).

Table 6.12 – Stage 1 multivariate analysis using an asthma definition requiring 2 asthma diagnoses and 1 filled prescription of an asthma medication within a 2-year period.

	Adjusted RR (95%CI)
Child	
Male gender	1.53 (1.42 ; 1.64)
Allergic rhinitis prior index date	1.95 (1.56 ; 2.45)
Atopic dermatitis prior index date	1.75 (1.56 ; 1.98)
≥ 1 antibiotic prescription filled between birth and index date or within the first 6 months of life	1.65 (1.54 ; 1.78)
Maternal socio-demographics	
≥ 35 years old at conception	0.85 (0.75 ; 0.97)
Social welfare	1.35 (1.22 ; 1.50)
Education	
Missing	1.32 (1.07 ; 1.63)
< 12 years	1.27 (1.07 ; 1.52)
12-15 years	1.24 (1.04 ; 1.47)
> 15 years	reference
Pregnancy	
Number of prenatal visits	
0-5 visits	0.89 (0.81 ; 0.99)
6-16 visits	reference
> 16 visits	0.96 (0.78 ; 1.18)
Mode of delivery	
Vaginal delivery	reference
Unplanned caesarean section	1.14 (1.02 ; 1.27)
Planned caesarean section	1.18 (1.05 ; 1.33)
Number of antibiotic prescriptions filled (RR for each additional prescription)	1.10 (1.06 ; 1.14)
Maternal health	
Asthma during pregnancy	2.35 (2.18 ; 2.54)

Table 6.13 – Stage 2 multivariate analysis using an asthma definition requiring 2 asthma diagnoses and 1 filled prescription of an asthma medication within a 2-year period.

	Adjusted OR (95%CI)
Child	
Male gender	1.65 (1.26 ; 2.15)
Atopic dermatitis prior index date	2.30 (1.43 ; 2.69)
≥ 1 antibiotic prescription between birth and index date or within the first 6 months of life	1.86 (1.41 ; 2.56)
Newborn's administration of O ₂	
> 24h in hospital after birth	2.24 (1.40 ; 3.56)
Unknown duration	1.47 (0.89 ; 2.40)
No O ₂ administration	reference
≥ 1 diagnosis of a broncho-pulmonary disease (Wheezing, Bronchiolitis, Bronchitis, Pneumonia)	
Prior index date	4.26 (3.20 ; 5.66)
At unknown age	3.99 (2.46 ; 6.47)
No diagnosis	reference
Breastfeeding	
< 6 months	0.67 (0.49 ; 0.93)
≥ 6 months	0.69 (0.48 ; 0.99)
Unknown duration	0.79 (0.34 ; 1.81)
No breastfeeding	reference
Maternal Socio-Demographics	
Social welfare	2.44 (1.74 ; 3.41)
Child always living with mother prior index date	2.84 (1.08 ; 7.47)
Maternal Health	
Maternal atopy (>1 marker: AR, AD, hay fever or other allergies)	0.54 (0.40 ; 0.75)
Paternal and Siblings' Health	
Paternal history of asthma	1.67 (1.11 ; 2.49)
History of asthma in siblings	1.47 (1.08 ; 2.02)
No history of asthma in siblings	0.93 (0.67 ; 1.30)
No siblings	reference
Environment	
Presence of wood-burning fireplace in home prior index date	0.60 (0.39 ; 0.94)
Daycare attendance prior index date	0.63 (0.48 ; 0.82)
Presence of pets at home (≥ 2months) prior index date	0.62 (0.47 ; 0.81)
Heating system in place from birth until index date	
Electric	0.85 (0.55 ; 1.29)
Wood	0.44 (0.21 ; 0.94)
Combined	0.89 (0.48 ; 1.65)
Other	reference

Although this analysis is interesting, its presentation would add to an already lengthy manuscript. Therefore, we suggest not to present these results to the reader; we have referred to this analysis in the manuscript, as part of a number of sensitivity analyses conducted and make these results available to the reader upon request.

The section added to the Methods section (Statistical analysis, p.10) reads as follows:

A number of sensitivity analyses were conducted in this study, in order to further analyze the influence of some determinants. These were 1) subgroup analyses based on maternal asthma status during pregnancy (first-stage analysis only); 2) removing the variable "diagnosis of broncho-pulmonary conditions prior index date" from the pool of determinants studied; 3) among patients available at the second-stage of sampling, analyzing variables available from the first-stage of sampling, with and without adjustment for the variables obtained via the mailed questionnaires; 4) testing a definition of childhood asthma based on the occurrence of at least two diagnoses and one prescription for asthma.

The section added to the Results section (p.12) reads as follows:

Overall, all sensitivity analyses conducted did not sizably modify the results obtained (data available upon request).

CHAPITRE 7

Étude 3

L'asthme maternel, son contrôle et sa sévérité pendant la grossesse et l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique chez l'enfant

Le troisième objectif de cette thèse était d'étudier l'asthme de la mère pendant la grossesse et dans quelle mesure son niveau de contrôle et de sévérité pendant la grossesse pouvaient être associés à l'incidence d'autres conditions atopiques, soient la dermatite atopique et la rhinite allergique, chez l'enfant au cours de ses 10 premières années de vie. Cette étude a été réalisée chez les mères et les enfants assurés par la RAMQ pour leurs médicaments prescrits.

En plus des résultats de cette étude qui sont décrits dans le manuscrit, des résultats additionnels sont présentés à la section 7.2.

7.1 Manuscrit

Martel MJ, Beauchesne MF, Malo JL, Rey E, Perreault S, Forget A, Blais L.

Maternal asthma, its control and severity during pregnancy and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the offspring.

Journal of Pediatrics, soumis le 1^{er} septembre 2008 (en révision).

**MATERNAL ASTHMA, ITS CONTROL AND SEVERITY DURING PREGNANCY
AND THE INCIDENCE OF ATOPIC DERMATITIS AND ALLERGIC RHINITIS
IN THE OFFSPRING**

Submitted to the Journal of Pediatrics
on September 1, 2008

Marie-Josée Martel, PhD student¹, Marie-France Beauchesne, PharmD^{1,2},
Jean-Luc Malo, MD³, Évelyne Rey, MD, MSc⁴, Sylvie Perreault, BPharm, PhD¹,
Amélie Forget, MSc³, Lucie Blais, PhD^{1,3}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Pharmacy Department, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ Department of Obstetric and Gynecology, CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada

Correspondence and reprint requests to : Lucie Blais
Université de Montréal, Faculté de
pharmacie
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec) Canada, H3C 3J7

Version: September 1, 2008

Short title: Asthma in pregnancy and incidence of atopic dermatitis & allergic rhinitis

Abbreviations

AD: atopic dermatitis

AR: allergic rhinitis

RAMQ : Régie de l'assurance-maladie du Québec

ER: emergency room

INS: intra-nasal corticosteroids

Keywords

atopic dermatitis, children, maternal asthma, pregnancy, allergic rhinitis.

Funding

This research was entirely funded by the Canadian Institutes for Health Research and was independent of the funder.

Financial Disclosure & Conflict of Interest

M.-J. Martel has received a doctoral research scholarship from the K. M. Hunter Foundation–Canadian Institutes for Health Research; this work is part of her PhD thesis. She was recently hired by Abbott Laboratories. E. Rey has received grant support from Pfizer and is on the speakers' bureau for Duschenay. M.-F. Beauchesne has received grant support from Bayer Canada Inc, GlaxoSmithKline Canada Inc, Merck Frosst Inc, and AstraZeneca Canada Inc, has received honoraria oral presentations given for Pfizer Canada Inc, AstraZeneca Inc, GlaxoSmithKline Canada Inc, and Boehringer Ingelheim Canada Inc., and co-chairs the Astra-Zeneca Endowment Pharmaceutical Chair in Respiratory Health. J.-L. Malo has received supports for clinical assays of various anti-asthma drugs produced by several pharmaceutical companies (Altana Pharma Inc., GlaxoSmithKline Inc., Hoffmann-LaRoche Limited, AstraZeneca Inc.). S. Perreault is the recipient of a Chercheur Boursier Senior II salary support from the Fonds de la recherche en santé du Québec. L. Blais has received grant support from AstraZeneca, Amgen Canada Inc and GlaxoSmithKline, co-chairs the AstraZeneca Endowment Pharmaceutical Chair in Respiratory Health and is the recipient of a Chercheur Boursier Junior II salary support from the Fonds de la recherche en santé du Québec.

Correspondence and reprint requests to: Lucie Blais

Université de Montréal

Faculté de pharmacie

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec)

H3C 3J7



Abstract word count: 211 words

Text word count: 3 050 words

ABSTRACT

Objective: Few studies have investigated atopic dermatitis (AD) and allergic rhinitis (AR) development in relationship with asthma during pregnancy and the impact of asthma control and severity during pregnancy has never been assessed. We aimed at evaluating the association between maternal asthma, its level of control and severity during pregnancy and AD and AR incidence in children in their first 10 years of life.

Study design: A cohort of 26 265 singletons born to asthmatic and non-asthmatic mothers (1990-2002) was constituted using 3 interlinked databases from Quebec. Asthmatic mothers had to have received ≥ 1 diagnostic code and ≥ 1 prescription for asthma two years before or during pregnancy. Asthma control and severity during pregnancy was based on validated indexes. ICD-9 codes 691 and 477 allowed identifying AD and AR cases.

Results: Maternal asthma during pregnancy was associated with an increased AD risk (adjusted hazard ratios (aHR): 1.11, 95%CI:1.02-1.21), but not of AR (aHR: 1.04, 95%CI:0.91-1.20) in children. Asthma control and severity were not associated with either outcome. Maternal AR and intra-nasal corticosteroids' use during pregnancy increased the risk of childhood AR by 70% and 45%.

Conclusions: Children of mothers with asthma or AR during pregnancy should be closely monitored in order to diagnose and treat AD and AR as early as possible.

INTRODUCTION

Atopic conditions, such as atopic dermatitis (AD) and allergic rhinitis (AR), are well known to cluster in families.(1-3) Having a parent who is atopic, especially a mother, increases up to 4-fold the risk of a child to develop an atopic condition.(3-10) While most studies have looked at maternal history of asthma or atopy, there are few instances where AD and AR development was investigated in relationship with atopic conditions during pregnancy. In addition, no study has further assessed the risk of AD or AR among children of asthmatic mothers.

The *in utero* environment has been recognized as having an impact on the propensity of a child to develop atopic conditions later in life.(11) There is evidence that maternal asthma status during pregnancy may have an influence on the incidence of atopic conditions in children, as demonstrated in a previous study which concluded that the lack of control and increased severity of asthma during pregnancy was associated with an increased risk of childhood asthma.(12) To our knowledge, no study has assessed whether the level of control and severity of asthma during pregnancy was associated with the development of AD and AR in the offspring.

Thus, the aim of this study was to further characterize the association between asthma during pregnancy, its level of severity and control, and the incidence of AD and AR in children of up to 10 years old.

PATIENTS AND METHODS

Data Sources and Study Design

Two cohort studies were independently conducted using interlinked data from three administrative databases of Quebec, Canada. The *Régie de l'assurance-maladie du Québec* (RAMQ) provides information on medical services for all Quebec residents and dispensed medications for Quebec residents covered by governmental insurance (approximately 43% of the population), including recipients of social assistance and elderly citizens (since 1980) and adherents which mainly are workers and their families without access to a private drug insurance plan (since January 1997). MED-ECHO provides information on acute care hospitalizations for all Quebec residents and the Birth and Death Registry, information on births and stillbirths.

A cohort of pregnancies was first constituted using these databases.(12;13) All asthmatic women and a sample of non-asthmatic women, who had at least one singleton pregnancy, and who delivered a live-born infant between 1990 and 2002 were included in the cohort. To be considered as having asthma during pregnancy, a woman had to have filled at least 1 prescription and have received at least 1 diagnosis (ICD-9 code: 493) for asthma, either two years before or during the pregnancy of interest. To be considered as non-asthmatic, a woman should not have received any diagnostic code for asthma, nor filled a prescription for an asthma medication during the 1990 to 2002 follow-up period.

The cohort of pregnancies was then restricted to only one pregnancy per woman, the closest to 2002, to avoid correlation between children of the same mothers. Two sub-cohorts of children, born to asthmatic and non-asthmatic women from the abovementioned cohort of pregnancies, were subsequently formed. In each of the sub-cohorts, children were followed from birth until end of drug insurance coverage, 10th birthday, December 31, 2002, or diagnosis of atopic condition (either AD or AR, depending on the outcome studied), whichever occurred first.

Approvals from the Hôpital du Sacré-Coeur's ethics board and the *Commission d'accès à l'information du Québec* were obtained prior to proceeding with the study.

Exposure

The main exposure was the presence or not of maternal asthma during pregnancy, as previously defined. Maternal asthma during pregnancy was also further characterized by level of control and severity, measured using validated indexes based on the Canadian Asthma Guidelines.(14;15) Non-control of maternal asthma was mainly defined through the use of high doses/week of inhaled short-acting β 2-agonists, filled prescriptions of oral corticosteroids, or emergency room (ER) visits or hospitalizations for asthma, whereas maternal asthma severity was characterized using the daily dose of inhaled corticosteroids and use of other asthma controller medications (theophylline, long-acting β 2-agonists, leukotriene-receptor antagonists) throughout pregnancy. Three levels of control and severity of maternal asthma were

selected: mild controlled (reference category for analyses made among children of asthmatic mothers), mild uncontrolled and moderate-to-severe asthma.

Outcomes

Two outcomes were independently investigated. A child was considered as having incident AD when ICD-9 diagnostic code "691" was recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases. Similarly, for the study of the incidence of AR, ICD-9 code "477" was used.

Potential confounding variables

Multivariate analyses included a total of 22 potential confounding variables. Child-related variables considered were gender (male/female), being born small-for-gestational-age ($\leq 10^{\text{th}}$ percentile: yes/no), childhood asthma diagnosis (time-dependent variable), childhood AR or AD diagnosis (time-dependent variables, depending on the outcome under study), and having filled at least 1 antibiotic prescription up to 6 months after birth (time-dependent variable). Maternal socio-demographic characteristics included maternal age at conception (18-34 vs ≥ 35 years old), receiving social assistance in the year before or during pregnancy (yes/no), education level at delivery (<12, 12-15, >15 years completed), and living in a rural area in the year before or during pregnancy (yes/no). Pregnancy-related variables included intra-nasal corticosteroids' use (INS) during pregnancy (yes/no), mean number of antibiotics prescribed per month during pregnancy (continuous), parity (multiparity/nulliparity), number of prenatal visits (0-5, 6-16, >16 visits), at least 1 obstetrician visit during pregnancy (yes/no), mode of delivery (vaginal delivery, unplanned cesarean section, planned cesarean section), and having a pregnancy in the preceding year (yes/no). Finally, maternal medical conditions studied were AD (yes/no) and AR (yes/no) in the 2 years prior or during pregnancy, chronic hypertension (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), pregnancy-induced hypertension (yes/no), and gestational diabetes (yes/no).

Statistical analyses

Crude rates of AD and AR were initially estimated for children of asthmatic and non-asthmatic mothers respectively, as well as for the different levels of control and severity of maternal asthma.

The association between the main exposure, maternal asthma during pregnancy, and the incidence of AD and AR in children was investigated in two independent Cox proportional hazard regression models. Secondary analyses were performed for children of asthmatic mothers only. The association between the level of maternal asthma control and severity and each of the two outcomes was investigated independently with two Cox proportional hazard regression models.

For each analysis, crude and adjusted hazard ratios (HR) of AD and AR were obtained and for multivariate regression models, backward selection of potential confounding variables was used. (16) Confidence intervals at 95% were calculated for all rates and HRs. All analyses were performed using SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

The cohort of 26 265 children comprised 8 226 children of mothers with asthma and 18 039 children of mothers without asthma during pregnancy. The level of asthma control and severity during pregnancy among asthmatic mothers was mild controlled for 5 249 mothers (63.8%), mild uncontrolled for 1 556 mothers (18.9%) and moderate-to-severe for 1 421 mothers (17.3%). Overall, in the cohorts, AD was diagnosed in 10.0% (95%CI: 9.3%-10.6%) and 8.4% (95%CI: 8.0%-8.8%) of children born to asthmatic and non-asthmatic mothers respectively. Corresponding figures for AR diagnosis were 5.1% (95%CI: 4.6%-5.5%) and 3.6% (95%CI: 3.3%-3.8%), respectively.

Table 7.1 displays characteristics of the cohorts of children of asthmatic and non-asthmatic mothers. Cohorts were similar according to several characteristics, but a higher proportion of children of asthmatic mothers had developed asthma, were born small-for-gestational age, had filled at least 1 antibiotic prescription up to 6 months after birth, had a mother receiving social assistance and who had a lower degree of education compared to children of non-asthmatic mothers. Also, a higher proportion of asthmatic mothers had filled prescriptions of INS and antibiotics during pregnancy, had given birth in the preceding year, and had received diagnoses of AR, AD, chronic hypertension, diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension and

gestational diabetes. Table 7.1 also displays characteristics of children of asthmatic mothers according to the level of maternal asthma control and severity. Again, there were many similarities between these children, but comparing with children of mothers who had mild controlled or uncontrolled asthma during pregnancy, a higher proportion of those born to mothers with moderate-to-severe asthma had developed asthma and were born small-for-gestational-age. Additionally, a higher proportion of moderate-to-severe asthmatic mothers had used INS and had filled antibiotics during pregnancy.

Table 7.2 shows crude rates of AD were of 2.9 and 2.6 per 100 persons per year in children born to asthmatic and non-asthmatic mothers respectively, whereas those of AR were 1.4 and 1.0, respectively. No statistically significant trends in AD and AR rates were observed according to the increasing level of severity and of lack of control of asthma during pregnancy, for children of asthmatic mothers.

Multivariate analyses indicate that children born to mothers who had asthma during pregnancy had a statistically significant 11% increased risk of developing AD in their first 10 years of life compared to those born to non-asthmatic mothers (table 7.3). Statistically significant increases in AD incidence were also seen if the child had received previous asthma and AR diagnoses, had filled at least 1 antibiotic prescription up to 6 months after birth, had a mother who consulted an obstetrician, had more than 16 prenatal visits and who developed gestational diabetes. Variables associated with statistically significant reductions in the incidence of AD were male gender, being born small-for-gestational-age, having a mother living in a rural area during pregnancy, who was multiparous and who had a lower number of prenatal visits. When studying children of asthmatic mothers only (table 7.4), no statistically significant increases were demonstrated according to the level of control and severity of asthma during pregnancy and similar determinants remained in the final adjusted model.

Neither asthma during pregnancy, nor its level of severity and control, was found to be associated with AR incidence in the child's first 10 years of life. However, a 70% increased risk of AR was found among children whose mothers had AR two years prior or during pregnancy. This association was present in analyses performed

among children of asthmatic and non-asthmatic mothers, and among children of asthmatic mothers only. In addition, the incidence of AR was statistically significantly increased if the child had previously been diagnosed with AD or asthma, had filled at least 1 antibiotic prescription up to 6 months after birth, if its mother had filled INS and antibiotics prescriptions during pregnancy, if she had consulted an obstetrician and had more than 16 prenatal visits. Statistically significant reductions in AR risk in the child were observed if the mother received social assistance, was living in a rural area, had less than 5 prenatal visits, and if she was multiparous.

DISCUSSION

The present results demonstrate a small increase in the risk of AD and no increased risk of AR among children of asthmatic mothers, compared to those of non-asthmatic mothers. The lack of asthma control and a higher level of severity of asthma during pregnancy were not found to further influence the risk of those atopic conditions.

The current literature provides statistically significant risk estimates for the association between the maternal history of atopic conditions and the risk of childhood AD or AR ranging between 1.2 and 2.4.(4-10) The present study offers more precise estimates of the risk of these atopic conditions in relationship with asthma and AR affecting the mother during pregnancy and takes into consideration a large number of various potential confounding variables. In addition, this study also allowed to further investigate AD and AR risk among children of asthmatic mothers by considering the level of control and severity of maternal asthma during pregnancy.

The familial clustering of atopic conditions has been previously described and can be explained through a genetic predisposition and/or shared environment.(1-3;17) In the present study, asthma during pregnancy was found to be associated with childhood AD, but not AR. However, maternal AR and INS use during pregnancy were strongly associated with AR in the child, with risk increases ranging between 45% and 71%. Since AR and asthma are co-morbid conditions,(18;19) it is possible that a stronger association with AR incidence is visible for maternal AR rather than for maternal asthma, as a mother with AR might consult a physician more promptly than an asthmatic mother if she notices AR-like symptoms in her child. A direct link may also be suggested, as the magnitude of AR risk in children remained constant even when

the analysis was conducted among children of asthmatic mothers. Specifically, a 71% increased risk was observed among children of asthmatic and non-asthmatic mothers, compared with 67% among children of asthmatic mothers only. Although it has been previously reported in the literature,(4;6;8) no association was found between maternal AD and childhood AD. It may be that maternal history of AD was investigated in the previous studies and in the present case, mothers had to have a relatively active condition, as they had to have received at least 1 diagnosis of AD in the 2 years prior or during pregnancy.

Consistent with the current knowledge, having previously developed other atopic conditions (asthma and AR, or asthma and AD), were respectively strong predictors of the incidence of AD and AR.(3;5;7;10). As well, male gender was associated with an increased risk of AR and a reduced risk of AD.(5;20-22)

Multiparity and living in a rural area during pregnancy were found to have protective effects on the incidence of both AD and AR. This is in accordance with the "hygiene hypothesis", which proposes that some viral and bacterial infections and certain environmental components during pregnancy and early infancy could limit the development of atopic responses in children.(20;23) In the analyses performed within the entire cohort (26 265 children), antibiotics' use during pregnancy was found to be associated with an increased risk of AR, and antibiotics' use by the child within the first 6 months of life (which may also be seen as a proxy for infections occurring early in life) was found to increase the risk of both AD and AR. Those results contrast with the "hygiene hypothesis" described above, but those variables could be seen as sources of microbial disturbance in the child, which could favor the skewing towards a Th2-biased immune profile, therefore increasing the propensity for a child to develop atopic responses.(24;25)

The protective association between being born small-for-gestational-age and AD has been described in the past, but the etiology of this relationship is unknown.(6) As the nutritional route has long been investigated as a potential mechanism to primary prevention of AD,(1;17) it could be suggested that the present protective effect might be the reflection of an increase care in the introduction of formulas and solid-food diet and allergen avoidance among small-for-gestational-age infants.

An increased risk of AD and AR is present among children whose mothers have consulted an obstetrician during pregnancy and who have had a high number of prenatal visits, which may also be seen as proxies for the presence of other maternal co-morbidities not considered in this study. This may indicate a greater potential for diagnosis, resulting from closer follow-up and an increased maternal awareness and/or need for medical care. Conversely, children whose mothers received social assistance have a reduced risk of developing AR, consistent with the idea that this condition is less likely to be investigated in those children, compared to children born in families of higher socio-economic status.(21)

A 20% increased risk of AD was found in association with gestational diabetes. To the best of our knowledge, this is the first time such an association is reported. While the etiological explanation remains unknown, gestational diabetes could be seen as an indicator of pregnancy complications, as previous studies have reported borderline significant associations between pregnancy complications (including antepartum hemorrhage, preterm contractions and placental problems) and AD.(24)

Using administrative health databases confers many advantages to this study. The large sample size allows for isolating small effect sizes and the inclusion of multiple potential confounding variables within a single statistical analysis. The outcomes, AD and AR, were identified using physician diagnoses of these conditions. Also, as the information is collected prospectively and independently of the outcomes, the potential for recall bias is not an issue. This constitutes a net advantage for measures of medication intake and previous medical diagnoses, since patients are not being asked to recall very precise information over long periods of time.

Although AD and AR rates are consistent with those reported in a Quebec population survey,(26) it is possible that there is an overrepresentation of more severe cases in the cohort, as very mild AD or AR might not result in a medical visit, and AR might be difficult to diagnose in younger children.(19;21) Also, only the diagnostic codes of AD and AR were used to identify cases in this study; medications to treat AD and AR, such as topical corticosteroids (cream and ointments) and oral anti-histamines, were not used as they are non-specific to those conditions and some of them are available

as over-the-counter drugs. Furthermore, while 22 potential confounding variables were included in multivariate analyses, residual confounding is still possible as lifestyle and many environmental characteristics are not available in the databases. The analysis made among children of asthmatic mothers was also of lower power. Administrative databases are also subjected to a certain degree of coding errors. Finally, to be included in this study, women and children had to be insured by the government for their medications. As a result, women and children from higher income families are underrepresented in this study population, as they are mostly covered by private insurance for their medications.

In conclusion, results from this study, conducted using one of the largest cohorts of children of asthmatic and non-asthmatic mothers, indicate that children born to women with asthma during pregnancy are 11% more likely to develop AD compared with children of non-asthmatic mothers. Moreover, we found that children whose mothers had AR during pregnancy were 70% more likely to have AR diagnosed within the first 10 years of life. However, the lack of asthma control and higher level of asthma severity during pregnancy were not found to further influence the risk of AD or AR in the child. Based on these results, children born to mothers who have asthma or AR during pregnancy should be closely monitored in order to diagnose and treat AD and AR as soon as possible in these children.

Acknowledgements

We thank Mrs Marie-Claude Giguère from the Régie de l'assurance maladie du Québec, Mrs Chantal Girard from the Institut de la statistique du Québec and Mrs Louise Légaré and collaborators from the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec for assistance with the data.

REFERENCES

- (1) Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allerg Clin Immunol* 2006; 118(1):152-169.
- (2) Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by ODDS RATIO regression models. *J Invest Dermatol* 1996; 106(5):977-981.
- (3) Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Nasпитz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2):153-159.
- (4) Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Child* 2004; 89(10):917-921.
- (5) Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5):867-873.
- (6) Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 1997; 314(7086):1003-1008.
- (7) Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of Physician-Diagnosed Allergic Rhinitis in Childhood. *Pediatrics* 1994; 94(6):895-901.
- (8) Linneberg A, Simonsen J, Peterson J, Stensball L. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1):184-188.
- (9) McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001; 56(10):758-762.
- (10) Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Waterhouse L, Matthews S. Rhinitis in 10-year-old children and early life risk factors for its development. *Acta Paediatrica* 2002; 91(12):1334-1338.
- (11) Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 3:475-482.
- (12) Martel MJ, Rey E, Beauchesne M, Malo J, Perreault S, Forget A et al. Control and severity of maternal asthma is associated with the incidence of asthma in the offspring. *Eur Respir J* 2008; (in review).
- (13) Martel MJ, Rey É, Beauchesne M-F, Perreault S, Lefebvre G, Forget A et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330:230-233.

- (14) Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999; 161(11 Suppl):S1-61.
- (15) Firoozi F, Lemièrre C, Beauchesne M-F, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007; Epub ahead of print.
- (16) Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Hlth* 1989; 79(3):340-349.
- (17) Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2):167-172.
- (18) Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5 Suppl):S201-S205.
- (19) Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allerg Clin Immunol* 2001; 108(1):S9-S15.
- (20) Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(11):1466-1472.
- (21) Skoner DR. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, detection, and pathophysiology, diagnosis. *J Allerg Clin Immunol* 2001; 108(1):S2-S8.
- (22) Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *Eur Respir J* 1998; 11(4):840-847.
- (23) Strachan DP. Hay-Fever, Hygiene, and Household Size. *BMJ* 1989; 299(6710):1259-1260.
- (24) McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):827-832.
- (25) Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11):1547-1553.
- (26) Institut de la statistique du Québec. Enquête sociale et de santé 1998. 2000. Gouvernement du Québec.

Table 7.1 – Characteristics of mothers and children of the cohorts

	Children of mothers with asthma during pregnancy				Children of non-asthmatic mothers n = 18039
	All children of asthmatic mothers n = 8226	Mild controlled maternal asthma n = 5249	Mild uncontrolled maternal asthma n = 1556	Moderate-to-severe maternal asthma n = 1421	
Child					
Asthma	2681 (32.6%)	1579 (30.1%)	526 (33.8%)	576 (40.5%)	2545 (14.1%)
Male gender	4139 (50.3%)	2638 (50.3%)	774 (49.7%)	727 (51.2%)	9308 (51.6%)
Small-for-gestational-age	1146 (13.9%)	684 (13.0%)	206 (13.2%)	256 (18.0%)	1770 (9.8%)
≥ 1 antibiotic prescription filled within the first 6 months of life	2793 (34.0%)	1745 (33.2%)	543 (34.9%)	505 (35.5%)	4129 (22.8%)
Maternal socio-demographics					
≥ 35 years old at conception	647 (7.9%)	379 (7.2%)	123 (7.9%)	145 (10.2%)	2072 (11.5%)
Social welfare	6386 (77.6%)	4033 (76.8%)	1221 (78.5%)	1132 (79.7%)	9953 (55.2%)
Education					
Missing	547 (6.7%)	343 (6.5%)	110 (7.0%)	94 (6.6%)	1245 (6.9%)
< 12 years	4701 (57.2%)	3034 (57.8%)	877 (56.4%)	790 (55.6%)	7318 (40.6%)
12-15 years	2529 (30.7%)	1571 (29.9%)	489 (31.4%)	469 (33.0%)	7201 (39.9%)
> 15 years	449 (5.5%)	301 (5.7%)	80 (5.1%)	68 (4.8%)	2275 (12.6%)
Living in rural area	1588 (19.3%)	993 (18.9%)	313 (20.1%)	282 (19.9%)	4098 (22.7%)
Pregnancy-related characteristics					
Intra-nasal corticosteroids use	667 (8.1%)	315 (6.0%)	161 (10.4%)	191 (13.4%)	294 (1.6%)
Number of antibiotic prescriptions filled (mean (sd))	0.82 (1.06)	0.70 (0.96)	0.96 (1.10)	1.12 (1.27)	0.35 (0.70)
Multiparity	6122 (74.4%)	3946 (75.2%)	1169 (75.1%)	1007 (70.9%)	12921 (71.6%)
Number of prenatal visits					
0-5 visits	1168 (14.2%)	746 (14.2%)	221 (14.2%)	201 (14.1%)	2883 (16.0%)
6-16 visits	6617 (80.4%)	4244 (80.9%)	1239 (79.6%)	1134 (79.8%)	14573 (80.8%)
> 16 visits	441 (5.4%)	259 (4.9%)	96 (6.2%)	86 (6.1%)	583 (3.2%)
Obstetrician visit during pregnancy	6795 (82.6%)	4323 (82.4%)	1286 (82.7%)	1186 (83.5%)	14593 (80.9%)
Mode of delivery					
Vaginal delivery	6566 (79.8%)	4221 (80.4%)	1248 (80.2%)	1097 (77.2%)	14765 (81.8%)
Unplanned C-section	897 (10.9%)	574 (10.9%)	155 (10.0%)	168 (11.8%)	1838 (10.2%)
Planned C-section	763 (9.3%)	454 (8.7%)	153 (9.8%)	156 (11.0%)	1436 (8.0%)
Pregnancy in the preceding year	557 (31.1%)	1718 (32.7%)	452 (29.1%)	387 (27.2%)	4430 (24.6%)
Maternal medical conditions					
Allergic rhinitis	667 (8.1%)	395 (7.5%)	143 (9.2%)	129 (9.1%)	520 (2.9%)
Atopic dermatitis	130 (1.6%)	74 (1.4%)	26 (1.7%)	30 (2.1%)	166 (0.9%)
Chronic hypertension	210 (2.6%)	132 (2.5%)	30 (1.9%)	48 (3.4%)	247 (1.4%)
Pregnancy-induced hypertension	531 (6.5%)	312 (5.9%)	110 (7.1%)	109 (7.7%)	933 (5.2%)
Diabetes mellitus	219 (2.7%)	131 (2.5%)	40 (2.6%)	48 (3.4%)	279 (1.6%)
Gestational diabetes	690 (8.4%)	401 (7.6%)	158 (10.2%)	131 (9.2%)	1349 (7.5%)

Table 7.2 – Crude rates of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the cohorts

	Atopic dermatitis			Allergic rhinitis		
	Number of cases	Person-years	Rate* (95%CI)	Number of cases	Person-years	Rate* (95%CI)
Children of mothers with asthma during pregnancy	822	28 415	2.89 (2.70 ; 3.09)	416	30 164	1.38 (1.25 ; 1.51)
Mild controlled	511	17 252	2.96 (2.71 ; 3.22)	251	18 291	1.37 (1.20 ; 1.54)
Mild uncontrolled	165	5 590	2.95 (2.50 ; 3.40)	78	5 969	1.31 (1.02 ; 1.60)
Moderate-to-severe	146	5 572	2.62 (2.20 ; 3.05)	87	6 903	1.47 (1.00 ; 1.53)
Children of non-asthmatic mothers	1 517	58 498	2.59 (2.46 ; 2.72)	641	61 545	1.04 (0.96 ; 1.12)

*rates are per 100 persons per year.

Table 7.3 – Crude and adjusted hazard ratios (HR) for the association between maternal asthma during pregnancy and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the offspring.

	Atopic dermatitis		Allergic rhinitis	
	Crude HRs	Adjusted HRs (95%CI)	Crude HRs	Adjusted HRs (95%CI)
Maternal asthma during pregnancy	1.16	1.11 (1.02 ; 1.21)	1.32	1.04 (0.91 ; 1.20)
Child characteristics				
Atopic dermatitis	n/a	n/a	1.58	1.39 (1.15 ; 1.67)
Allergic rhinitis	1.82	1.67 (1.25 ; 2.25)	n/a	n/a
Asthma	1.23	1.16 (1.00 ; 1.35)	1.93	1.73 (1.49 ; 2.01)
Male gender	0.92	0.91 (0.84 ; 0.99)	1.20	1.14 (1.01 ; 1.29)
Small-for-gestational-age	0.88	0.87 (0.76 ; 1.00)	0.86	--
≥ 1 antibiotic prescription filled within the first 6 months of life	1.14	1.12 (1.01 ; 1.23)	1.28	1.16 (1.02 ; 1.33)
Maternal socio-demographics				
≥ 35 years old at conception	1.11	--	0.79	--
Social welfare	1.07	--	0.78	0.76 (0.64 ; 0.90)
Education				
Missing	1.19		0.84	
< 12 years	0.95	--	0.86	--
12-15 years	0.88		0.93	
> 15 years	reference		reference	
Living in rural area	0.64	0.68 (0.61 ; 0.76)	0.68	0.74 (0.62 ; 0.87)
Pregnancy-related characteristics				
Intra-nasal corticosteroids use	1.09	--	2.05	1.45 (1.11 ; 1.89)
Number of antibiotic prescriptions filled (each additional prescription)	1.01	--	1.14	1.08 (1.01 ; 1.15)
Multiparity	0.87	0.87 (0.79 ; 0.95)	0.73	0.74 (0.64 ; 0.84)
Number of prenatal visits				
0-5 visits	0.74	0.78 (0.69 ; 0.88)	0.70	0.80 (0.67 ; 0.95)
6-16 visits	reference	reference	reference	reference
> 16 visits	1.51	1.32 (1.05 ; 1.66)	2.43	1.80 (1.31 ; 2.48)
Obstetrician visit during pregnancy	1.44	1.28 (1.13 ; 1.44)	1.45	1.25 (1.04 ; 1.50)
Mode of delivery				
Vaginal delivery	reference		reference	
Unplanned C-section	1.22	--	0.91	--
Planned C-section	1.03		1.04	
Pregnancy in the preceding year	1.00	--	0.97	--
Maternal chronic conditions				
Allergic rhinitis	1.28	--	2.13	1.71 (1.36 ; 2.14)
Atopic dermatitis	1.43	--	1.31	--
Chronic hypertension	1.41	--	1.55	--
Pregnancy-induced hypertension	1.01	--	1.18	--
Diabetes mellitus	1.35	--	1.17	--
Gestational diabetes	1.27	1.20 (1.05 ; 1.38)	1.29	--

n/a : not applicable; -- : not retained in the reduced multivariate model.

Table 7.4 – Adjusted hazard ratios (HR) for the association between the control and severity of maternal asthma during pregnancy and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in offspring of asthmatic mothers.

	Atopic dermatitis	Allergic rhinitis
	Adjusted HRs (95%CI)	Adjusted HRs (95%CI)
Control and severity of maternal asthma during pregnancy		
Mild controlled	reference	reference
Mild uncontrolled	1.06 (0.89 ; 1.26)	0.87 (0.67 ; 1.12)
Moderate-to-severe	0.98 (0.81 ; 1.18)	0.90 (0.70 ; 1.15)
Child characteristics		
Atopic dermatitis	n/a	--
Allergic rhinitis	1.92 (1.22 ; 3.01)	n/a
Asthma	--	1.65 (1.33 ; 2.04)
≥ 1 antibiotic prescription filled within the first 6 months of life	1.19 (1.02 ; 1.38)	--
Maternal socio-demographics		
Living in rural area	0.71 (0.58 ; 0.86)	0.71 (0.53 ; 0.94)
Pregnancy-related characteristics		
Intra-nasal corticosteroids use	--	1.52 (1.12 ; 2.07)
Number of antibiotic prescriptions filled (each additional prescription)	--	1.13 (1.04 ; 1.22)
Multiparity	0.76 (0.65 ; 0.88)	0.61 (0.49 ; 0.75)
Number of prenatal visits		
0-5 visits	--	0.77 (0.57 ; 1.02)
6-16 visits		reference
> 16 visits		1.84 (1.16 ; 2.92)
Maternal chronic conditions		
Allergic rhinitis	--	1.67 (1.25 ; 2.23)

n/a : not applicable; -- : not retained in the reduced multivariate model.

7.2 Résultats additionnels

Le manuscrit présenté en 7.1 fournit les principaux résultats obtenus dans le cadre de l'étude de l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique. Il convient cependant de présenter ici les résultats de certaines analyses additionnelles réalisées au cours de ce projet.

7.2.1 Courbes de survie et précisions sur les analyses présentées

Les figures 7.1 (a,b,c) et 7.2 (a,b,c) présentent les courbes de survie (Hazard functions) visant à vérifier la proportionnalité des hazards pour le risque de dermatite atopique et de rhinite allergique respectivement. On constate qu'en général, les courbes ont des trajectoires relativement proportionnelles ou parallèles et ne se croisent pas de façon notable, fournissant l'évidence que l'utilisation de la régression de Cox est appropriée pour les analyses effectuées pour ces cohortes.

Par ailleurs, lors des analyses multivariées, les variables potentiellement confondantes influençant le plus l'association entre l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence de dermatite atopique sont : l'asthme chez l'enfant, la ruralité, l'utilisation d'antibiotiques par l'enfant au cours des 6 premiers mois de la vie, les visites prénatales, le sexe masculin, le diabète de grossesse, l'occurrence d'au moins une visite chez un obstétricien pendant la grossesse, la rhinite allergique chez l'enfant, la parité et le petit poids pour l'âge gestationnel.

Pour la rhinite allergique, ces variables sont l'asthme de l'enfant, le nombre d'antibiotiques pris par la mère pendant la grossesse, la présence de rhinite allergique chez la mère et son utilisation de corticostéroïdes intra-nasaux, les visites prénatales et l'utilisation d'antibiotiques par l'enfant au cours des 6 premiers mois de la vie.

7.2.2 Analyses effectuées chez les enfants de mères non-asthmatiques

En plus de l'analyse réalisée chez les enfants de mères asthmatiques, il était pertinent de regarder le sous-groupe des 18 039 enfants de mères non-asthmatiques. Les résultats du tableau 7.5 présentent donc les déterminants de la dermatite atopique et de la rhinite allergique chez ceux-ci.

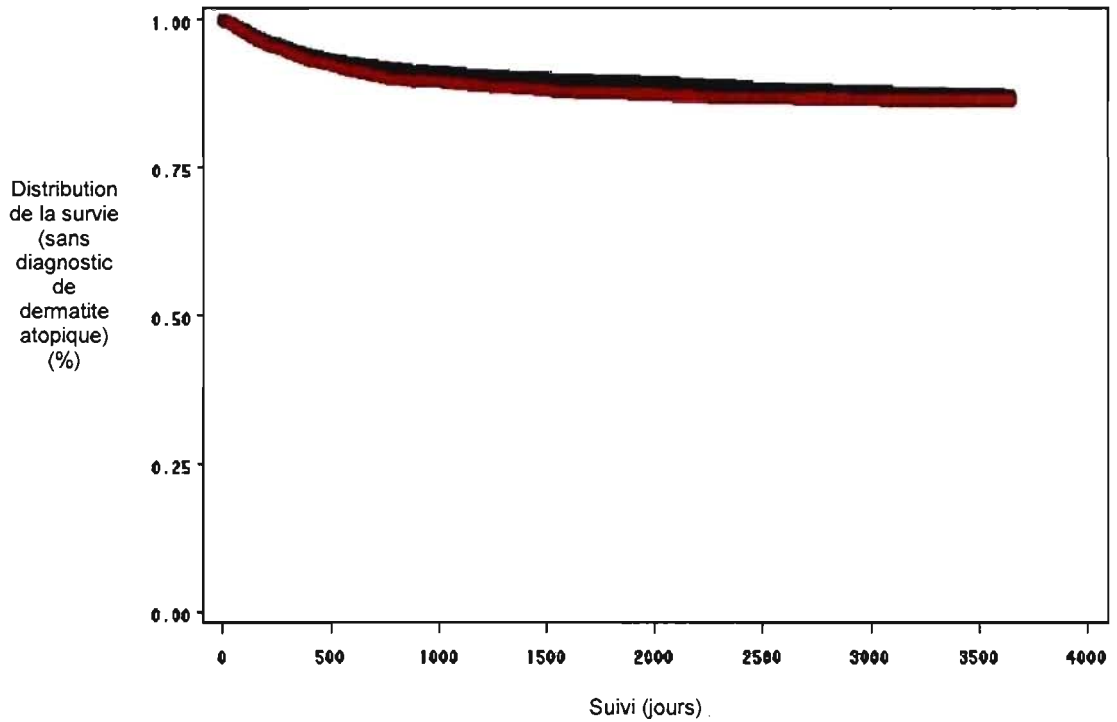
On constate que les déterminants retenus ainsi que leurs mesures d'association sont très similaires aux résultats obtenus lors que les enfants de mères asthmatiques et non-asthmatiques sont regroupés et chez les enfants de mères asthmatiques seulement. Évidemment, la plus grande taille d'échantillon permet une plus grande précision des estimés et la rétention d'un plus grand nombre de variables dans le modèle réduit final.

Il est intéressant de noter que plusieurs conditions médicales maternelles sont associées à l'incidence de dermatite atopique. Ceci pourrait être relié à l'hypothèse proposée dans le manuscrit, suggérant qu'une mère souffrant de plusieurs conditions médicales pourrait consulter plus rapidement son médecin en constatant l'apparition de divers symptômes chez son enfant. Bien que l'analyse soit réalisée chez les mères non-asthmatiques, le fait que la dermatite atopique et la rhinite allergique chez la mère soient associées à l'incidence de dermatite atopique est consistant avec l'agrégation familiale des maladies atopiques couramment citée dans la littérature.

Figures 7.1 a,b,c – Courbes de survie (Hazard functions)

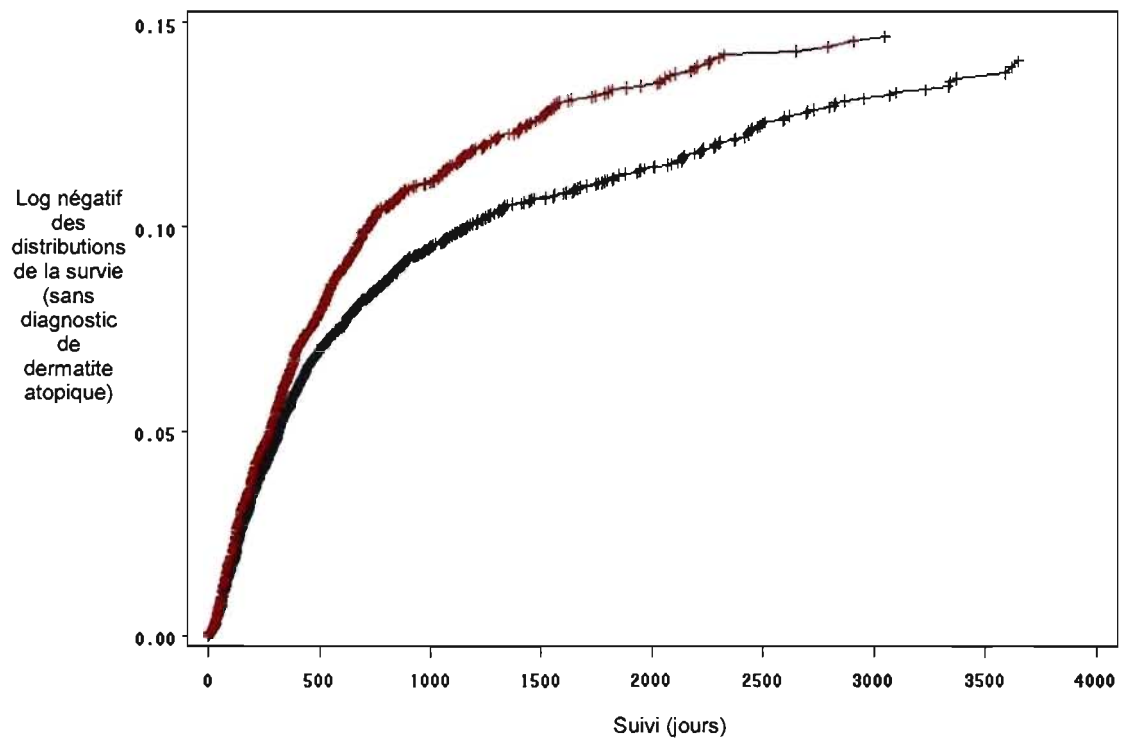
Risque de dermatite atopique au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques et non-asthmatiques

a) Aucune transformation (survival)



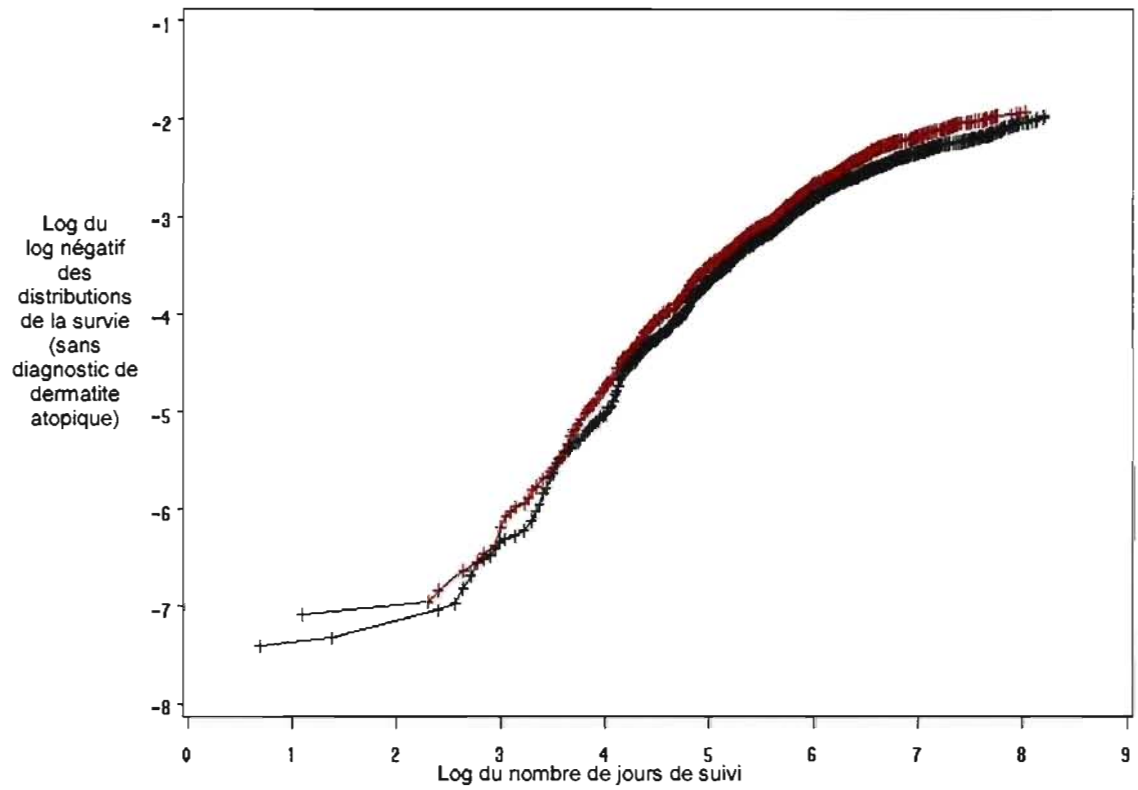
Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

b) Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie
(dermatite atopique) (-log)



Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

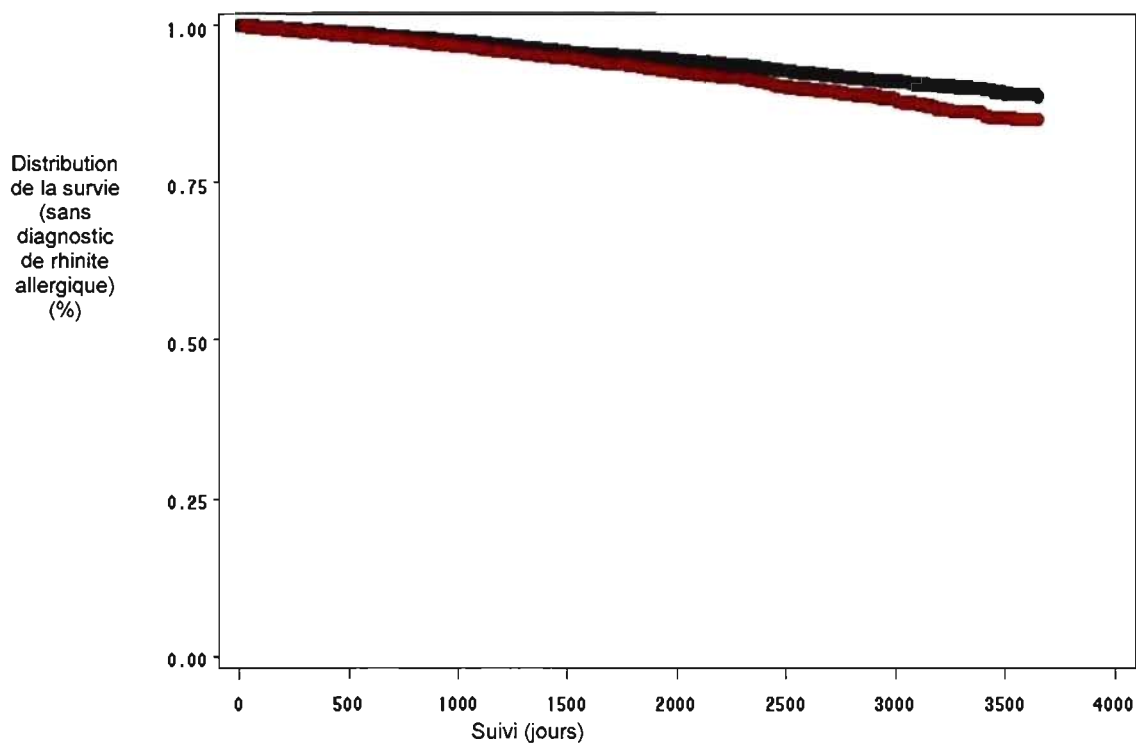
c) Transformations logarithmiques : log négatif du logarithme des fonctions de survie (dermatite atopique) et log de la durée de suivi (log-log)



Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

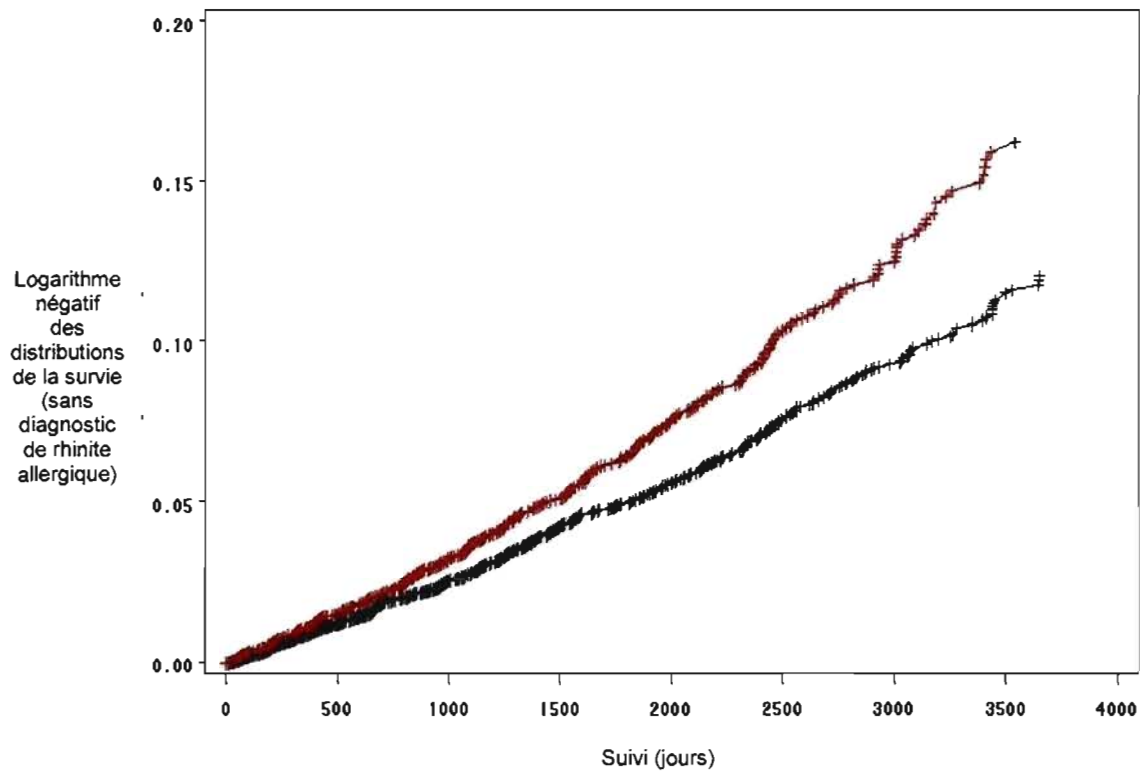
Figures 7.2 a,b,c – Courbes de survie (Hazard functions)

Risque de rhinite allergique au cours des 10 premières années de vie chez les enfants nés de mères asthmatiques et non-asthmatiques

a) Aucune transformation (survival)

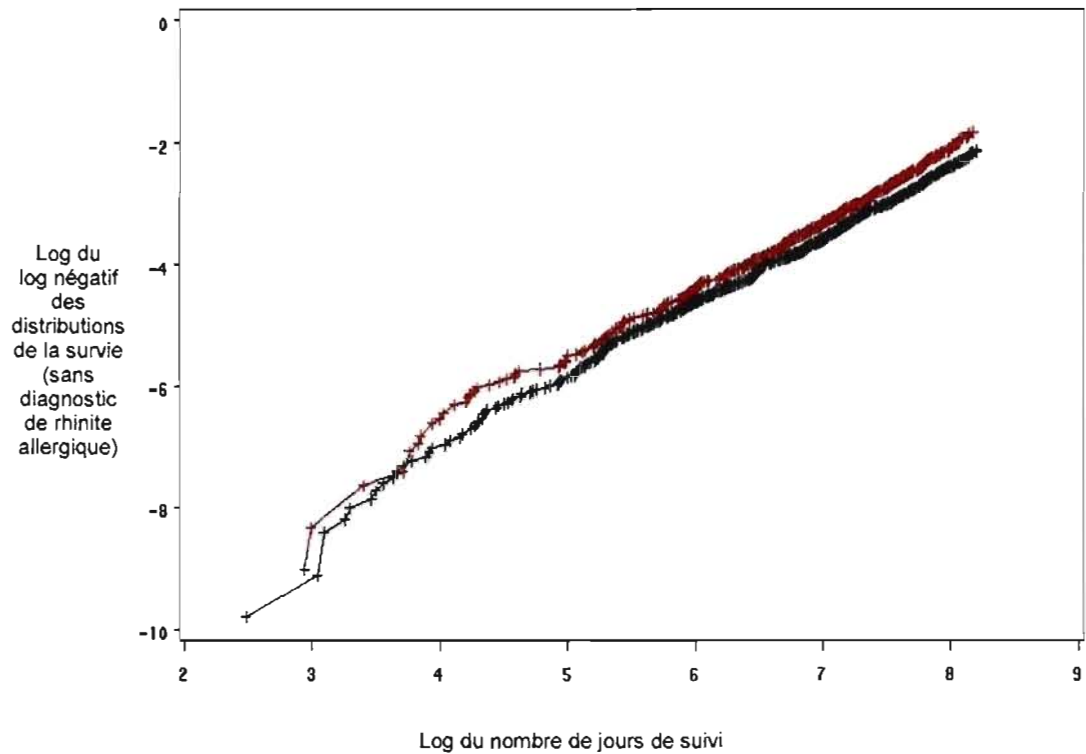
Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

b) Transformation logarithmique : log négatif des fonctions de survie
(rhinite allergique) (-log)



Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

c) Transformations logarithmiques : log négatif du logarithme de la fonction de survie (rhinite allergique) et log de la durée de suivi (log-log)



Légende : Rouge : courbe pour les enfants nés de mères asthmatiques
Noir : courbe pour les enfants nés de mères non-asthmatiques

Tableau 7.5 – Hazard ratios (HR) ajustés pour l'étude des déterminants de l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique chez les enfants nés de mères non-asthmatiques.

	Dermatite atopique	Rhinite allergique
	HRs ajustés (95%CI)	HRs ajustés (95%CI)
Caractéristiques de l'enfant		
Dermatite atopique	n/a	1.44 (1.12 ; 1.83)
Rhinite allergique	1.62 (1.11 ; 2.39)	n/a
Asthme	--	1.87 (1.53 ; 2.29)
Genre (sexe masculin)	0.89 (0.81 ; 0.99)	1.20 (1.03 ; 1.41)
Nouveau-né petit pour l'âge gestationnel	--	0.70 (0.53 ; 0.92)
≥ 1 prescription d'antibiotiques remplie dans les 6 premiers mois de la vie	--	1.25 (1.05 ; 1.49)
Socio-démographie de la mère		
≥ 34 ans à la conception	--	0.73 (0.55 ; 0.97)
Habiter en milieu rural	0.67 (0.58 ; 0.77)	0.74 (0.60 ; 0.91)
Assistance-emploi	--	0.76 (0.62 ; 0.92)
Grossesse		
Multiparité	--	0.83 (0.69 ; 0.99)
Visite chez un obstétricien pendant la grossesse	1.34 (1.15 ; 1.55)	1.28 (1.02 ; 1.62)
Nombre de visites prénatales		
0-5 visites	0.72 (0.62 ; 0.84)	0.81 (0.65 ; 1.01)
6-16 visites	référence	référence
> 16 visites	1.37 (1.00 ; 1.88)	2.00 (1.28 ; 3.12)
Maladies chroniques maternelles		
Rhinite allergique	1.41 (1.09 ; 1.83)	1.91 (1.34 ; 2.71)
Dermatite atopique	1.55 (1.02 ; 2.37)	--
Diabète de grossesse	1.30 (1.10 ; 1.54)	--

n/a : non applicable; -- : non retenu dans le modèle réduit multivarié.

CHAPITRE 8

DISCUSSION

La présente thèse a permis l'étude de l'impact du contrôle et de la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse sur l'incidence d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant, au cours de ses 10 premières années de vie. Elle a également permis d'étudier l'effet indépendant de nombreux facteurs de risque de ces conditions atopiques, sélectionnés parmi une large variété de déterminants potentiels et mesurés au cours des périodes prénatale, périnatale et pendant l'enfance. À notre connaissance, il s'agit des premières études sur l'incidence de ces conditions atopiques comprenant une telle diversité de facteurs de risque, au sein d'un même contexte d'étude et considérant simultanément diverses périodes du développement de l'enfant, incluant la grossesse.

Dans le cas des deux études adressant la question de l'incidence d'asthme chez l'enfant (chapitres 5 et 6), les déterminants reliés à la mère, à la famille, aux événements périnataux, à l'environnement intérieur et extérieur, à l'enfant, et à l'exposition aux médicaments pendant la grossesse, ont été recueillis à partir de trois banques de données administratives et d'un questionnaire postal personnalisé. Ceci a constitué un contexte unique qui a permis l'identification du contrôle et de la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse en tant que nouveau facteur de risque d'asthme chez l'enfant. Tel que décrit dans la revue de la littérature, l'histoire d'asthme maternel a été investiguée de manière extensive, mais aucune étude ne s'était encore intéressée à une plus fine description de l'asthme maternel, particulièrement pendant la période charnière qu'est la grossesse.

Les résultats de la première étude ont démontré une association statistiquement significative entre le non-contrôle et la sévérité accrue de l'asthme maternel et l'incidence d'asthme chez l'enfant. Les enfants de mères ayant eu un asthme modéré-à-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse avaient un risque 27% plus élevé de développer l'asthme (OR ajusté : 1.27, 95%CI: 1.06 - 1.52), comparativement à ceux dont la mère avait un asthme léger et contrôlé pendant la

grossesse. Aucune augmentation statistiquement significative n'a été observée parmi les enfants dont la mère avait un asthme léger et non-contrôlé ou modéré-à-sévère contrôlé pendant la grossesse. Il s'agit d'un résultat ayant une portée significative, car le contrôle de l'asthme est un élément sur lequel les femmes enceintes asthmatiques peuvent intervenir, puisque l'utilisation appropriée de médicaments pour traiter l'asthme peut optimiser le contrôle de cette condition. Par conséquent, cette étude ajoute à l'évidence supportant les médecins dans leur pratique, de façon à encourager le traitement adéquat des femmes asthmatiques pendant la grossesse, non seulement pour favoriser une issue de grossesse favorable, mais également pour le bénéfice de l'enfant. L'identification de facteurs de risque potentiellement modifiables demeure d'une importance fondamentale, car l'asthme étant une maladie chronique pouvant éventuellement avoir un impact sur toute la durée de la vie de l'enfant.

La seconde étude a permis d'identifier les déterminants ayant le plus d'influence sur l'incidence d'asthme chez l'enfant, parmi 47 déterminants potentiels mesurés pour les périodes prénatales, périnatales et pendant l'enfance. À noter qu'à la différence de l'étude précédemment décrite, cette étude a été réalisée chez les enfants de mères asthmatiques et non-asthmatiques. Une augmentation de l'incidence d'asthme a été décrite pour un diagnostic préalable de maladie broncho-pulmonaire et de dermatite atopique, l'administration d'oxygène à la naissance, l'utilisation d'au moins un antibiotique par l'enfant dans les 6 premiers mois de la vie, le sexe masculin, l'asthme de la mère pendant la grossesse, l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse, avoir une mère bénéficiant de l'assistance-emploi, ainsi que la présence d'asthme chez le père et chez la fratrie. Des effets protecteurs ont été observés pour l'utilisation de corticostéroïdes intra-nasaux pendant la grossesse, l'allaitement, la présence d'un foyer au bois et d'animaux dans la résidence de l'enfant avant la date index (le diagnostic d'asthme chez les cas et le moment de la sélection chez les témoins) et le fait d'avoir fréquenté la garderie avant la date index.

La troisième étude s'est intéressée à l'incidence de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant. L'asthme maternel, mais pas son niveau de sévérité et de contrôle, a été identifié comme un facteur de risque pour l'incidence de dermatite

atopique. Comparativement aux enfants nés de mères non-asthmatiques, ceux de mères dont l'asthme était actif pendant la grossesse étaient 11% plus à risque de développer de la dermatite atopique.

Ni l'asthme maternel, ni son niveau de contrôle et de sévérité n'ont été identifiés comme facteurs de risque pour l'incidence de rhinite allergique chez l'enfant. Cependant, à partir des banques de données, les facteurs de risque les plus importants ont également pu être identifiés et une autre condition atopique de la mère, la rhinite allergique, a été associée à une augmentation de 70% du risque de rhinite allergique chez l'enfant, au cours de ses 10 premières années de vie.

Plusieurs facteurs de risque connus ou suspectés sont demeurés ou non dans les modèles de régression multivariés réduits, pour chacune des études portant sur l'incidence des trois conditions atopiques (asthme, rhinite allergique et dermatite atopique). Il est intéressant de noter que les variables demeurant dans les modèles de régression multivariés réduits se sont avérées agir davantage en tant que facteurs prédicteurs des conditions atopiques, plutôt qu'en tant que variables confondantes des associations à l'étude. À la lumière de la revue de la littérature présentée au chapitre 2, on constate que la majorité des déterminants demeurant dans les modèles avaient été également répertoriés dans la littérature, mais avaient été décrits soit isolément ou soit dans le cadre d'études où un faible nombre de variables potentiellement confondantes avait été considéré. Néanmoins, trois facteurs de risque méritent d'être discutés plus en détail.

La présence d'un foyer dans la maison, entre la naissance de l'enfant et la date index, a été associée à une réduction d'environ 40% du risque d'asthme chez l'enfant. Cette association peut être expliquée par le fait que ce déterminant pourrait agir en tant qu'indicateur d'une ventilation adéquate dans la maison, due à la présence d'une cheminée.(242) Lévesque et al. ont rapporté un effet protecteur similaire et ont émis l'hypothèse que le fait de chauffer au bois réduirait l'humidité présente dans la maison et subséquemment pourrait limiter la prolifération de moisissures.(289)

Une seconde variable, l'utilisation de corticostéroïdes intranasaux pendant la grossesse, a été associée à une diminution du risque d'asthme chez l'enfant. Ce déterminant pourrait agir en tant qu'indicateur de comportements maternels pouvant limiter l'exposition de l'enfant à des déclencheurs de manifestations atopiques. En tentant de limiter sa propre exposition pour réduire ses symptômes, la mère réduirait également l'exposition de son enfant. De plus, Gluck et al. ont rapporté que ces médicaments ont été associés à une réduction du nombre de visites à l'urgence et des hospitalisations pour asthme chez les adultes. Ceci supporte le concept de « united airways » impliquant que la rhinite allergique et l'asthme sont des conditions connexes et que le traitement approprié de la rhinite allergique peut mener à un contrôle plus efficace de l'asthme.(50) À l'opposé, dans le cas de l'étude de l'incidence de rhinite allergique chez l'enfant, l'utilisation de corticostéroïdes intranasaux pendant la grossesse a été associée à une augmentation de risque. Cette variable peut donc être vue comme un indicateur de la présence et/ou du niveau de contrôle de la rhinite allergique chez la mère et/ou de la propension de la mère à consulter pour cette condition avec son enfant.

Enfin, le tabagisme maternel est reconnu comme un déterminant important de l'incidence d'asthme et d'autres conditions atopiques. Pourtant, aucune des variables adressant l'exposition tabagique ne s'est révélée statistiquement significative dans les études adressant l'incidence d'asthme de l'enfant. De façon absolue, la proportion de mères fumeuses est légèrement plus élevée chez les cas d'asthme que chez les témoins et les associations brutes sont à la limite de la signification statistique. Dans les modèles multivariés, la capacité à distinguer une différence entre les cas et les témoins devenait plus limitée. Il importe de préciser que la forte proportion de fumeurs rapportée dans les questionnaires est consistante avec celles connues dans la population québécoise pour ce sous-groupe de la population, i.e. les jeunes femmes et les individus de faible statut socio-économique.(15, 67) Pour ce qui est de l'étude de la rhinite allergique et de la dermatite atopique, les expositions à la cigarette pendant la grossesse et à la fumée secondaire après la naissance n'étaient pas disponibles, les études étant réalisées uniquement à partir des banques de données.

Comme on peut le constater, les résultats des études constituant la présente thèse soulignent l'influence des traits génétiques et de l'environnement sur le risque de développer l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique. L'agrégation familiale des conditions atopiques est un phénomène bien connu et la difficulté à établir la distinction entre la prédisposition génétique et l'environnement partagé par la famille a été relevé.(32, 38, 290, 291) Sans entièrement éliminer la corrélation ou l'interdépendance entre ces deux grandes catégories, les études conduites ici ont tenté de considérer indépendamment les facteurs de risque s'y rattachant. Par ailleurs, la stratification des analyses, dans le but d'étudier les enfants de mères asthmatiques séparément de ceux de mères non-asthmatiques, a permis de réduire l'impact sur les résultats des comportements visant à limiter les expositions environnementales pouvant subséquemment favoriser le développement ou les symptômes atopiques, tant pour la mère que pour l'enfant. Intuitivement, on peut penser que ces comportements pourraient être plus fréquents chez les familles ayant une susceptibilité génétique favorisant le développement de réponses atopiques.

Au-delà des comportements des familles, celui du médecin peut également différer selon sa connaissance du statut atopique des parents et de la fratrie de l'enfant examiné. À ce titre, dans un autre projet découlant de cette thèse, nous avons évalué la séquence de l'incidence des conditions atopiques chez l'enfant (292; annexe 4 – manuscrit en préparation). Contrairement à l'étude de Solé et al. qui a évalué la prévalence de conditions atopiques de façon ponctuelle chez un groupe d'enfants,(46) nous avons évalué, à partir des banques de données administratives, la séquence selon laquelle les diagnostics de conditions atopiques ont été posés par les médecins. Ces sources de données ne souffrent pas du biais de mémoire, en raison de la collecte prospective des données.

Au cours de cette étude, nous avons démontré que dans les quatre cohortes d'enfants suivis jusqu'à l'âge de 2, 5, 8, et 10 ans, les enfants de mères asthmatiques avaient reçu statistiquement significativement plus de diagnostics de conditions atopiques (asthme, rhinite allergique et dermatite atopique) que les enfants de mères non-asthmatiques.(292) L'asthme était le diagnostic le plus couramment reçu par les enfants de mères asthmatiques et non-asthmatiques. La

séquence dans le diagnostic d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique était généralement similaire entre les enfants de mères asthmatiques et ceux de mères non-asthmatiques. Cependant, bien que peu d'enfants dans les cohortes aient reçu les 3 diagnostics, la séquence « dermatite atopique, suivie de rhinite allergique ou asthme » était visible plus couramment parmi les enfants de mères non-asthmatiques. Ceci renforce l'évidence d'un potentiel de biais diagnostic dans les études adressant l'incidence de ces conditions atopiques et consolide l'importance de considérer soigneusement le statut asthmatique de la mère pendant la grossesse, ainsi que l'intérêt d'étudier indépendamment ces deux groupes d'enfants.(292)

Au-delà des aspects génétiques et environnementaux, le moment et la durée des expositions sont aussi des éléments-clé qu'il importe de considérer. Dans le cas particulier de l'étude de maladies chez l'enfant, les deux périodes charnières que sont la grossesse et les premières années de vie se doivent d'être considérées séparément, de par les environnements particuliers à chacun et les caractéristiques associées au développement et à la croissance. Une telle fragmentation temporelle est donc nécessaire, mais le niveau de segmentation et de détails recherchés peut être délicat à établir, particulièrement lorsque les informations doivent être recueillies rétrospectivement auprès des individus.

En somme, il est connu que l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique sont des conditions multifactorielles pour lesquelles de nombreux facteurs de risque ont été et continuent à être identifiés. Pour comprendre les liens existant entre ces divers déterminants, il est de plus en plus important de considérer le moment et la durée de ces expositions. La combinaison de multiples sources de données au sein d'une même étude permet de tenter de dresser le portrait le plus juste possible du développement de ces conditions atopiques.

8.1 Avantages

Les multiples avantages et inconvénients de chacune des études présentées dans le cadre de cette thèse ont été énumérées et discutées dans chacun des manuscrits. Il importe cependant de résumer ceux-ci dans le contexte des études observationnelles, réalisées à partir de banques de données administratives.

La puissance statistique conférée par la grande taille d'échantillon disponible dans les banques de données constitue un avantage indéniable de ce type d'études, permettant l'évaluation simultanée de nombreuses variables et la détection d'associations de faible magnitude. Dans le cas présent et à notre connaissance, les études présentées ici sont réalisées à partir d'une des plus grandes cohortes d'enfants de mères asthmatiques et non-asthmatiques.

Les banques de données administratives du Québec constituent une riche source de données, dont la validité et la fiabilité a été rapportée, et ont maintes fois été utilisées pour étudier de nombreuses associations potentielles dans de nombreux champs thérapeutiques.(3-8, 269-272) Celles-ci procurent l'avantage de contenir des données recueillies prospectivement et indépendamment de l'issue à l'étude. Par ailleurs, la durée de suivi disponible pour les enfants, jusqu'à 10 ans, a permis l'identification de cas incidents et l'évaluation de deux périodes distinctes : la grossesse et après la naissance de l'enfant. De plus, l'utilisation de données rétrospectives permet de réaliser des études peu coûteuses, non seulement en termes financiers, mais également en temps; en réalisant en quatre ans, des études dont la durée de suivi des sujets allait jusqu'à 10 ans.

La définition du contrôle et de la sévérité de l'asthme de la mère a été validée, tout comme plusieurs des variables incluses dans les études.(272, 278) Le contrôle et la sévérité de l'asthme maternel, ainsi que les variables potentiellement confondantes impliquant des médicaments, sont basées sur des mesures d'utilisation des médicaments reposant sur les prescriptions remplies à la pharmacie et non sur l'utilisation réelle des médicaments. Quoiqu'il puisse être proposé que les prescriptions remplies ne représentent pas l'utilisation réelle, il a été démontré que chez les femmes enceintes, seuls 6% des médicaments dispensés n'étaient pas utilisés.(293) Par ailleurs, en raison des difficultés pour les patients de se rappeler des détails des médicaments consommés, tels que le nom exact, la dose et la quantité, les banques de données constituent un outil de choix pour pallier à cette lacune.(273, 275-277)

Quoiqu'elles ne préviennent pas entièrement son influence, la présence d'un large nombre et d'une grande variété de variables dans les analyses multivariées permet de limiter le biais de confusion résiduelle. Particulièrement lors de l'étude sur l'incidence d'asthme, l'utilisation du devis d'échantillonnage à deux niveaux et conséquemment du questionnaire postal, ont permis d'enrichir considérablement les banques de données. Une quantité substantielle de variables additionnelles a été recueillie lors du second niveau d'échantillonnage, permettant de limiter davantage le potentiel de biais de confusion résiduelle.

La combinaison de ces deux sources de données, i.e. les banques de données administrative et le questionnaire postal, a aussi permis la constitution d'un modèle plus représentatif de la « vraie vie » en tentant de considérer de multiples aspects pouvant intervenir dans le développement de l'asthme de l'enfant.

8.2 Limites

Les limites inhérentes à l'utilisation des banques de données administratives incluent l'impossibilité d'obtenir des informations sur les individus n'ayant pas consulté les services de santé, ni pour les femmes n'ayant pas accouché dans les centres hospitaliers. De plus, d'importantes variables potentiellement confondantes ne sont pas disponibles, telles que les habitudes tabagiques, le poids des sujets ou leur indice de masse corporelle, les mesures de la fonction pulmonaire et l'utilisation de médicaments en vente libre.

Pour pallier à cette limite, plusieurs variables additionnelles, dont les habitudes tabagiques et l'environnement, ont été recueillies dans le cadre des études sur l'incidence d'asthme chez l'enfant. Cependant, malgré les efforts déployés pour obtenir de plus amples informations sur les mères et leurs enfants à l'aide des questionnaires, certains facteurs de risque potentiels, tels que les expositions alimentaires, l'état de sensibilisation allergique ou la pollution, n'étaient toujours pas disponibles ou n'ont pu être précisément mesurés.

Le taux de réponse au questionnaire de plus de 40% était respectable pour ce type de méthode de collecte de données, mais le potentiel de biais de sélection ne peut être complètement éliminé. Néanmoins, la comparaison des 20 variables

disponibles dans les banques de données pour les répondants et les non-répondants au questionnaire, ainsi que les analyses de sensibilité conduites, ont permis de confirmer qu'il n'existait pas de différence importante entre ces deux groupes, suggérant que, s'il est présent, le biais de sélection est probablement faible.

L'étude sur la rhinite allergique et la dermatite atopique a pu être affectée par les inconvénients associés à l'utilisation des banques de données comme seule source de données. Cependant, à la lumière des observations faites dans les études de l'asthme de l'enfant réalisées ici et puisque les facteurs de risque décrits dans la littérature pour la rhinite allergique et la dermatite atopique sont similaires à ceux de l'asthme, bien que reprendre l'étude en combinant les banques de données avec une source supplémentaire de données, telle que des questionnaires, permettrait d'ajouter des variables additionnelles dans les modèles de régression, ces variables sont susceptibles de ne pas être des variables confondantes importantes. Les résultats obtenus pour les études de l'association entre l'asthme maternel, son niveau de contrôle et de sévérité pendant la grossesse et l'incidence des deux conditions atopiques seraient alors similaires à ceux décrits dans la présente thèse.

Les banques de données procurent l'avantage de fournir des informations sur les médicaments dispensés aux mères et à leurs enfants sur de longues périodes de temps. Cependant, il importe de préciser que les traitements pour l'asthme sont uniquement disponibles sous ordonnance. On peut donc conclure que peu de mères asthmatiques sont susceptibles d'avoir accès à un traitement pour l'asthme si elles ne remplissent pas de prescriptions pour ces médicaments. Par conséquent, si une mauvaise classification de l'exposition se produisait, il est plausible que ce soient majoritairement les mères n'ayant pas consommé leurs médicaments prescrits qui seraient classées comme exposées et non l'inverse. Si elle est présente, cette mauvaise classification aurait comme impact de produire une sous-estimation de l'association entre le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère et l'incidence d'asthme et des autres conditions atopiques chez l'enfant. De plus, le niveau de contrôle et de sévérité de l'asthme maternel pendant la grossesse sont des concepts interreliés qui ont été définis sur la base des médicaments pour l'asthme. L'utilisation de doses élevées de CSI définissait une sévérité accrue de l'asthme maternel et

pourrait aussi représenter un meilleur niveau d'observance au traitement. Cependant, en raison de la présence d'indicateurs d'exacerbations associés à l'asthme non-contrôlé chez de nombreuses femmes et donc, à l'utilisation sous-optimale des traitements pour l'asthme, il est peu probable que le biais associé à l'observance au traitement explique l'augmentation du risque d'asthme chez les enfants de mères dont l'asthme était modéré-à-sévère et non-contrôlé pendant la grossesse. Par ailleurs, l'innocuité de la majorité des médicaments visant à traiter l'asthme, lorsque pris pendant la grossesse, a été rapportée,(10, 11, 13, 78, 87) mais l'effet individuel de l'exposition in utéro à ces médicaments sur les conditions atopiques chez l'enfant n'a pas été étudié ici.

Des erreurs de codification dans les banques de données sont susceptibles d'être présentes et il est possible que les codes CIM-9 retrouvés ne représentent pas le vrai diagnostic. Dans le cas de l'issue, la présence d'un éventuel biais d'information non-différentiel aurait pour effet de rapprocher la mesure d'association vers la valeur nulle. Cependant, il a été démontré que les codes diagnostiques d'asthme présents dans la banque de données de la RAMQ constituaient une façon valide d'identifier les patients souffrant d'asthme.(271, 272)

Lors de l'étude de l'incidence d'asthme, il n'était pas possible de faire la distinction entre les différents phénotypes asthmatiques pouvant s'exprimer chez l'enfant, car le niveau de précision des codes CIM-9 ne permettait pas de caractériser le diagnostic de sibilances dans la banque de données. Tel que défini précédemment, trois phénotypes distincts ont été décrits, selon le moment d'apparition de sibilances, soit les « early transient wheezers » (dont les sibilances apparaissent avant l'âge de 3 ans et disparaissent avant l'âge de 6 ans), les « late wheezers » (dont les sibilances apparaissent entre l'âge de 3 et 6 ans) et les « persistent wheezers » (sibilances apparaissant avant l'âge de 3 ans et persistant après l'âge de 6 ans).(18, 70) Les deux derniers phénotypes étant associés à des caractéristiques atopiques, il a été suggéré que ces enfants aient un pronostic différent de celui des « early transient wheezers ».(18, 29, 73) De plus, 92,8% des mères sollicitées ont répondu au questionnaire de langue française. Des différences linguistiques et culturelles ont été rapportées quant à la signification de la traduction française du terme « wheezing ».(289, 294) Par conséquent, le questionnaire postal n'était pas le

médium le plus pertinent pour permettre de recueillir cette information. Par ailleurs, les tests de fonction pulmonaire n'ont pas nécessairement été réalisés chez les enfants avant que le diagnostic d'asthme soit posé. Pour permettre d'augmenter la spécificité et la valeur prédictive positive de la définition des cas d'asthme, les enfants devaient avoir reçu un diagnostic et un médicament pour l'asthme à l'intérieur d'une période de deux ans. De plus, dans le cadre de l'étude sur les déterminants de l'asthme, une analyse a été réalisée chez les enfants diagnostiqués comme asthmatiques avant l'âge de 3 ans et à partir de 3 ans. Bien que celle-ci ait permis d'observer que l'asthme maternel et les caractéristiques reliées à l'enfant étaient des facteurs de risque importants, il demeure difficile de conclure quant aux différences visibles entre les modèles dû aux différences de puissance entre les analyses.

Les définitions utilisées pour décrire la présence de rhinite allergique et de dermatite atopique n'ont pas été validées dans la banque de données avant de procéder à l'étude. Tel que mentionné dans le manuscrit, les médicaments utilisés pour traiter ces conditions, tels que les corticostéroïdes par voie topique (crèmes et onguents) et les anti-histaminiques, n'ont pas été considérés dans la définition des cas car ceux-ci sont non-spécifiques à la rhinite allergique et à la dermatite atopique et sont également disponibles en vente libre. Cette contrainte n'était pas présente pour la définition d'asthme car les médicaments utilisés pour traiter cette condition ne sont disponibles que sous prescription.

Enfin, la contribution respective des composantes génétiques vs environnementales sur les associations étudiées est également susceptible d'avoir un impact sur la magnitude d'éventuelles différences entre les résultats observés et ceux qui pourraient être obtenus chez d'autres sous-groupes de population. Le fichier pharmaceutique de la RAMQ fournit des informations sur les médicaments dispensés aux bénéficiaires de l'assistance-emploi et aux adhérents. Les adhérents sont majoritairement des travailleurs et leurs familles n'ayant pas d'assurance-médicaments collective offerte par leur employeur. Par conséquent, les citoyens québécois de statut socio-économique plus élevé sont potentiellement sous représentés dans cette banque de données, car ceux-ci sont plus sujets à avoir accès à une assurance privée par le biais de leur employeur. Il est possible que le

statut socio-économique soit une variable modificatrice d'effet et donc, des analyses réalisées chez une population d'enfants de statut socio-économique élevé ou dans la population générale (plus hétérogène en terme de statut socio-économique et d'autres facteurs de risque pouvant y être corrélé) pourraient produire des résultats différents de ceux obtenus dans le cadre des études présentées ici. Les analyses réalisées considèrent un certain nombre de variables incluses dans les modèles ayant pour objectif d'ajuster pour le statut socio-économique et permettant de tenir compte de cet état de fait. Une analyse subséquente, stratifiant les enfants selon que leur mère était bénéficiaire de l'assistance-emploi ou adhérente au régime d'assurance-médicaments, a aussi permis d'observer des résultats consistents pour l'asthme chez l'enfant selon les 2 strates étudiées. Par conséquent, bien que ce postulat nécessiterait d'être éprouvé dans le cadre d'une étude similaire réalisée chez une population de statut socio-économique plus élevé, il est possible de considérer que les résultats des études populationnelles présentées ici demeurent généralisables.

8.3 Conclusions et perspectives

La présente thèse a permis d'identifier un nouveau facteur de risque pour l'incidence d'asthme chez l'enfant, soit le contrôle et la sévérité de l'asthme de la mère pendant la grossesse. Quoique l'asthme maternel ait également été associé à l'incidence de dermatite atopique, son niveau de contrôle et de sévérité n'est pas ressorti comme un élément statistiquement significatif. Dans le cas de la rhinite allergique chez l'enfant, la rhinite allergique chez la mère, et non l'asthme maternel, a été identifié comme facteur de risque. Les trois études portant sur l'incidence de ces conditions atopiques ont également permis l'identification de leurs plus importants déterminants, mesurés au cours des périodes prénatale, périnatale et au cours des 10 premières années de vie.

En plus de contribuer à l'évidence présente dans la littérature, ces travaux peuvent également la voie à d'autres projets de recherche. La validation des codes diagnostics de rhinite allergique et de dermatite atopique présents dans les banques de données, chez la mère et chez l'enfant, serait un aspect à développer dans le futur.

Il a été mentionné que la combinaison de multiples sources de données au sein d'une même étude permet de tenter de dresser le portrait le plus juste possible du développement de ces conditions atopiques. Dans cet ordre d'idées, puisque les études sur l'incidence de dermatite atopique et de rhinite allergique ont été réalisées uniquement à partir de banques de données administratives, il serait pertinent de poursuivre celles-ci en obtenant davantage de variables potentiellement confondantes liées au style de vie et à l'environnement, par le biais de questionnaires ou par la revue de dossiers médicaux. Il a cependant été indiqué précédemment qu'il existe une certaine possibilité que les variables additionnelles recueillies agissent davantage en tant que facteurs prédicteurs des conditions atopiques plutôt qu'en tant que variables confondantes des associations à l'étude. Toutefois, une telle étude pourrait fournir des informations sur les effets indépendants d'un nombre additionnel de facteurs prédicteurs de ces conditions atopiques. L'utilisation de la stratégie d'échantillonnage à deux niveaux constitue une méthode appropriée et reconnue pour obtenir les données supplémentaires requises. Néanmoins, avant d'entreprendre une étude de cette envergure, il importe de sous-peser les efforts et ressources nécessaires à la réalisation de ces études ainsi que les résultats anticipés.

La qualité de l'air, et particulièrement la pollution atmosphérique, a été identifiée comme un facteur de risque potentiel pour le développement de l'asthme chez l'enfant. Un certain nombre de variables, tels que la ruralité, le lieu de résidence ou la proximité d'une autoroute ou d'un boulevard, ont été utilisés pour tenter d'ajuster pour la qualité de l'air. Cependant, il pourrait être intéressant de lier une autre source de données à cette infrastructure de recherche, par exemple à partir des archives du Réseau de surveillance de la pollution de l'air d'Environnement Canada (« National Air Pollution Surveillance Network »), qui permettrait d'obtenir des données hebdomadaires sur l'ozone, les particules de 2.5 microns ou moins, le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone et le dioxyde d'hydrogène, mesurées dans plus de 30 sites de mesures au Canada.

Par ailleurs, l'importance des traits génétiques dans le développement de conditions atopiques telles que l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique est aussi bien connue. L'évolution des connaissances, le raffinement des méthodes et

l'accessibilité accrue aux techniques de criblage permettent de poursuivre l'identification des gènes impliqués, non seulement dans la manifestation de phénotypes atopiques, mais également dans la propension à développer une réponse inflammatoire et/ou à répondre à un traitement. L'essor récent de la pharmacogénétique démontre bien dans quelle mesure ce potentiel d'informations a été reconnu. Dans le cas présent, l'intérêt associé à ces techniques réside entre autre dans la caractérisation de sous-groupes de population plus à risque pour lesquels des études s'intéressant aux déterminants et au développement différentiel des conditions atopiques pourraient être conduites. Cependant, puisque plusieurs gènes sont potentiellement impliqués dans cette susceptibilité génétique et en l'absence de biomarqueurs spécifiques et fiables, une telle caractérisation est peu probable dans un avenir rapproché.

Sans même avoir d'information sur les traits génétiques, l'infrastructure actuelle, c'est-à-dire les banques de données « Asthme et Grossesse », constitue une source de données notable pour permettre l'étude d'individus appariés tant pour les aspects génétiques (du moins en partie), que pour les expositions environnementales pendant la grossesse. En effet, il existe présentement dans cette banque de données plus de 1000 jumeaux pour lesquels le développement de conditions atopiques ou autres pourrait être investigué.

En conclusion, étant donné le lien qui a été observé dans la présente thèse entre l'asthme de la mère pendant la grossesse et l'incidence d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique chez l'enfant, il est primordial de supporter les médecins dans leur pratique et les autres professionnels de la santé, par le biais d'interventions et de formation, de façon à encourager le traitement adéquat des femmes asthmatiques pendant la grossesse. Il importe également de poursuivre l'éducation des femmes enceintes asthmatiques pour les conscientiser aux bénéfices de maintenir leur asthme sous contrôle pendant leur grossesse. L'asthme, une maladie chronique, devrait se voir attribuer la même importance que d'autres maladies chroniques, telles que le diabète et l'hypertension, de façon à s'assurer du contrôle approprié de cette condition pendant cette période critique qu'est la grossesse, tant pour le bien-être de la mère, que de son enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bégau B. Dictionary of Pharmacoepidemiology. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2000.
2. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.
3. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N.Engl.J Med.* 1992;326:501-6.
4. Avron J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998;279:1458-62.
5. Garbe E, LeLorier J, Boivin J-F, et al. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.
6. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol* 1995;142:428-36.
7. Martel MJ, Rey É, Beauchesne M-F, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230-3.
8. Martel MJ, Rey E, Beauchesne M-F, et al. Use of short-acting beta-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:576-82.
9. Rey E, Boulet LP. Pregnancy plus - Asthma in pregnancy. *British Medical Journal* 2007;334:582-5.
10. Dombrowski M. Asthma and pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2006;108:667-81.
11. NAEPP Expert Panel Report. Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment-2004 Update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115:34-46.
12. Boulet LP, Becker A, Berube D, et al. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ.* 1999;161:S1-61.
13. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
14. Wendel PJ. Asthma in pregnancy. *Obstet.Gynecol.Clin.North Am.* 2001;28:537-51.
15. Institut de la statistique du Québec. Enquête sociale et de santé 1998. 2000. Gouvernement du Québec.

16. Groupe de travail national sur la lutte contre l'asthme. *Prevention et prise en charge de l'asthme au Canada*. 2000.
17. Habbick BF, Pizzichini MM, Taylor B, et al. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among children in 2 Canadian cities: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *CMAJ* 1999;160:1824-8.
18. Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997;350:1015-20.
19. Millar WJ, Hill GB. Childhood asthma. *Health Rep.* 1998;10:9-21.
20. Infante-Rivard C, Gautrin D, Malo JL, et al. Maternal smoking and childhood asthma. *Am.J.Epidemiol.* 1999;150:528-31.
21. Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, et al. Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: A review and theoretical analysis. *Epidemiologic Reviews* 2002;24:176-89.
22. Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002;110:65-7.
23. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002;166:827-32.
24. Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ.Health Perspect.* 2000;108 Suppl 3:475-82.
25. Tantisira KG, Weiss ST. Childhood infections and asthma: at the crossroads of the hygiene and Barker hypotheses. *Respiratory Research* 2001;2:324-7.
26. Schaub B, Lauener R, Von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117:969-77.
27. Sleiman C, Mal H, Roue C, et al. L'asthme et son traitement au cours de la grossesse. *Presse Med.* 1995;24:953-7.
28. Pepys J. Atopy - A Study in Definition. *Allergy* 1994;49:397-9.
29. Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Current Opinion in Pediatrics* 2003;15:495-511.
30. Zeigers R. Development and prevention of allergic disease in childhood. In: Middleton EJ et al., eds. *Allergy*. St-Louis: 1988:930-68.
31. Wright AL. The epidemiology of the atopic child: Who is at risk for what? *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S2-S7.

32. Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by ODDS RATIO regression models. *J Invest Dermatol.* 1996;106:977-81.
33. Busse WW, Lemanske RF. Advances in immunology - Asthma. *New England Journal of Medicine* 2001;344:350-62.
34. Global Initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention - A pocket guide for physicians and nurses. 2006.
35. Ybert E, Juvain Y. *Petit Larousse de la médecine.* Paris: Larousse, 1997.
36. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, et al. Asthma. *Lancet* 2002;360:1313-22.
37. Skoner DR. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, detection, and pathophysiology, diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:S2-S8.
38. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118:152-69.
39. Spergel J, Paller A. Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003;112:s118-s127.
40. Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: The pattern of allergic disease development in childhood. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2005;25:231-46.
41. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;113:925-31.
42. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118:209-13.
43. Kusel MMH, Holt PG, de Klerk N, et al. Support for 2 variants of eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;116:1067-72.
44. Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, et al. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Allergy* 2005;35:1301-8.
45. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005;5:17-21.

46. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatric Allergy and Immunology* 2005;16:121-5.
47. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
48. Demoly P, Bousquet J. Links between allergic rhinitis and asthma still reinforced. *Allergy* 2008;63:251-4.
49. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA²LEN. *Allergy* 2007;62 (suppl.84):1-41.
50. Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Current Medical Research and Opinion* 2005;21:1075-84.
51. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, et al. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007;62:310-6.
52. Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM, et al. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy. *Epidemiologic Reviews* 2002;24:154-75.
53. Becllake MR, Ernst P. Environmental factors. *Lancet* 1997;350:10-3.
54. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet* 1997;350 Suppl 2:SII1-SII4.
55. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur.Respir.J* 2004;24:758-64.
56. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings* 2007;28:3-9.
57. Berger W. Allergic rhinitis in children. *Current Allergy and Asthma Reports* 2001;1:498-505.
58. Mercer MJ, van der Linde GP, Joubert G. Rhinitis (allergic and nonallergic) in an atopic pediatric referral population in the grasslands of inland South Africa. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2002;89:503-12.
59. Charman C. Clinical evidence: atopic eczema. *BMJ* 1999;318:1600-4.
60. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
61. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy* 2004;59:7-11.

62. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
63. Bjorkstein B, Clayton T, Ellwood P, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
64. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999;103:125-38.
65. Lévesque B, Lajoie P, Rhainds M, et al. Enquête sociale et de santé de 1998 au Québec: divers déterminants des maladies chroniques respiratoires. *Revue canadienne de santé publique* 2001;92:228-32.
66. Lévesque B, Ernst P, Grenier A, et al. Asthme et rhinite allergique: prévalence et déterminants. Enquête sociale de santé auprès des enfants et des adolescents québécois 1999; Chapitre 17:393-408.
67. Levesque B, Rhainds M, Ernst P, et al. Asthma and allergic rhinitis in Quebec children. *Can.Respir.J.* 2004;11:343-8.
68. Dik N, Tate RB, Manfreda J, et al. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest* 2004;126:1147-53.
69. Hallberg J, Anderson M, Wickman M, et al. Sex influences on lung function and medication in childhood asthma. *Acta Paediatrica* 2006;95:1191-6.
70. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N.Engl.J.Med.* 1995;332:133-8.
71. Kozyrskyj A, Ernst P, Becker A. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in the early life. *Chest* 2007;131:1753-9.
72. Tollefsen E, Bjermer L, Langhammer A, et al. Adolescent respiratory symptoms-girls are at risk: The Young-HUNT study, Norway. *Respiratory Medicine* 2006;100:471-6.
73. Martinez FD. The relationship between impaired lung growth and onset of bronchial asthma in early life. *Pediatric Pulmonology* 1997;84-5.
74. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am.J.Med.* 2000;109:727-33.
75. Breton M, Martel MJ, Vilain A, et al. Inhaled corticosteroids during pregnancy: A review of methodologic issues. *Respir.Med.* 2008;102:862-75.

76. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2006;26:63-80.
77. Cydulka RK. Acute asthma during pregnancy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2006;26:103-17.
78. Namazy JA, Schatz M. Current guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2006;26:93-102.
79. Schatz M, Zeiger RS, Claman HN. *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy*. Marcel Dekker, 1998.
80. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-8.
81. Beckmann CA. A descriptive study of women's perceptions of their asthma during pregnancy. *MCN Am.J.Matern.Child Nurs.* 2002;27:98-102.
82. Murphy VE, Gibson P, Talbot PL, et al. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2005;106:1046-54.
83. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;160:887-92.
84. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2005;95:234-8.
85. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113:272-7.
86. Cockcroft D. Treatment of Asthma during pregnancy. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:213-4.
87. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. *Am.J Obstet.Gynecol.* 2005;192:369-80.
88. Lemiere C, Bai T, Balter M, et al. Adult Asthma Consensus Guidelines Update 2003. *Can.Respir.J.* 2004;11:9A-18A.
89. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Asthma in Pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2008;111:457-64.
90. Oliveti JF, Kercksmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African- American children. *Am.J.Epidemiol.* 1996;143:570-7.
91. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, et al. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *American Journal of Epidemiology* 2001;153:653-8.

92. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;160:1617-22.
93. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *Journal of Pediatrics* 2004;144:321-6.
94. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:709-14.
95. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 2002;166:72-5.
96. Hessel PA., Klaver J, Michaelchuk D, et al. The epidemiology of childhood asthma in Red Deer and Medicine Hat, Alberta. *Can.Respir.J.* 2001;8:139-46.
97. Jaakkola JJK, Hwang BF, Jaakkola N. Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: A six-year population-based cohort study. *Environmental Health Perspectives* 2005;113:357-61.
98. Wickens K, Crane J, Kemp T, et al. A case-control study of risk factors for asthma in New Zealand children. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2001;25:44-9.
99. von Maffei J, Beckett WS, Belanger K, et al. Risk factors for asthma prevalence among urban and nonurban African American children. *Journal of Asthma* 2001;38:555-64.
100. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1998;158:176-81.
101. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2000;106:867-73.
102. London SJ, James GW, Avol E, et al. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001;12:577-83.
103. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
104. Raby B.A., Celedon JC, Litonjua AA, et al. Low-Normal Gestational age as a Predictor of asthma at 6 years of age. *Pediatrics* 2004;114:e327-e332.

105. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, et al. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur.Respir.J* 2003;22:767-71.
106. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005;60:1280-6.
107. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, et al. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59:563-8.
108. Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, et al. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2005;16:10-8.
109. Hughes CH, Jones RC, Wright DE, et al. A retrospective study of the relationship between childhood asthma and respiratory infection during gestation. *Clin.Exp.Allergy* 1999;29:1378-81.
110. Ogorodova L, Evtushenko I, Timoshina E, et al. Asthma therapy in pregnant women and the formation of atopy in infants. Abstract presented at the 13th Annual Meeting of the European Respiratory Society 2003.
111. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR, et al. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int.J.Epidemiol.* 1999;28:723-7.
112. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001;56:758-62.
113. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J.Asthma* 2000;37:589-94.
114. Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M, et al. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2003;58:567-72.
115. Obihara CC, Marais BJ, Gie RP, et al. The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. *Eur.Respir.J* 2005;25:970-7.
116. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, et al. Rhinitis in 10-year-old children and early life risk factors for its development. *Acta Paediatrica* 2002;91:1334-8.
117. Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, et al. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 1997;314:1003-8.
118. Stark PC, Celedon JC, Chew GL, et al. Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age. *Environmental Health Perspectives* 2005;113:1405-9.

119. Ehrlich RI, Du TD, Jordaan E, et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1996;154:681-8.
120. Rona RJ, DuranTauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997;99:454-60.
121. Infante-Rivard C. Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993;137:834-44.
122. Raby BA, Van Steen K, Celedon JC, et al. Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:552-8.
123. Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, et al. Asthma, type-1 allergy and related conditions in 7- and 8-year-old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern. *Respir.Med.* 1998;92:316-24.
124. Higgins PS, Wakefield D, Cloutier MM. Risk factors for asthma and asthma severity in nonurban children in Connecticut. *Chest* 2005;128:3846-53.
125. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, et al. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper- responsiveness, and asthma. *Arch.Dis.Child* 1996;75:392-8.
126. Celedon JC, Soto-Quiros ME, Silverman EK, et al. Risk factors for childhood asthma in Costa Rica. *Chest* 2001;120:785-90.
127. Rasanen M, Kaprio J, Laitinen T, et al. Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. *Thorax* 2000;55:25-31.
128. Linneberg A, Simonsen J, Peterson J, et al. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:184-8.
129. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, et al. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *European Respiratory Journal* 1998;11:840-7.
130. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
131. Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, et al. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp.Allergy* 2003;33:427-34.
132. Darlow BA, Horwood LJ, Mogridge N. Very low birthweight and asthma by age seven years in a national cohort. *Pediatr.Pulmonol.* 2000;30:291-6.

133. Stoddard JJ, Miller T. Impact of Parental Smoking on the Prevalence of Wheezing Respiratory Illness in Children. *American Journal of Epidemiology* 1995;141:96-102.
134. Von Kries R, Hermann M, Grunert VP, et al. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy* 2001;56:318-22.
135. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348:1060-4.
136. Agabiti N, Mallone S, Forastiere F, et al. The impact of parental smoking on asthma and wheezing. SIDRIA Collaborative Group. *Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Epidemiology* 1999;10:692-8.
137. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, et al. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1999;159:403-10.
138. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308:692-5.
139. Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, et al. Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children--report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 1999;54:926-35.
140. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.
141. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, et al. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004;59:746-51.
142. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113:1007-15.
143. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch.Dis.Child* 2004;89:97-102.
144. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, et al. Parental smoking and lung function in children - An international study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;173:1255-63.
145. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003;167:917-24.
146. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am.J Public Health* 2004;94:136-40.

147. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE) . *Respiratory Research* 2006;7:3-8.
148. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life - The Tucson Children's Respiratory Study. *American Journal of Epidemiology* 1999;149:1030-7.
149. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tobacco Control* 2006;15:294-301.
150. Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, et al. Lung function in infants with wheezing and gastroesophageal reflux. *Pediatric Pulmonology* 1999;27:236-41.
151. Li YF, Langholz B, Salam MT, et al. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232-41.
152. Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, et al. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clinical and Experimental Allergy* 2005;35:1550-6.
153. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, et al. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001;108:E69-E76.
154. Raheison C, Pe´nard-Morand C, Moreau D, et al. In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren. *Respiratory Medicine* 2007;101:107-17.
155. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Matthews SM, et al. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? *Acta Paediatrica* 2005;94:553-8.
156. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
157. Jurado D, Munoz C, Luna JD, et al. Is maternal smoking more determinant than paternal smoking on the respiratory symptoms of young children? *Respiratory Medicine* 2005;99:1138-44.
158. Lewis S, Richards D, Bynner J, et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur.Respir.J.* 1995;8:349-56.
159. Ulrik CS, Backer V. Atopy in Danish children and adolescents: results from a longitudinal population study. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2000;85:293-7.
160. Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, et al. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months

through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998;101:e8-e13.

161. Dekker C, Dales R, Bartlett S, et al. Childhood Asthma and the Indoor Environment. *Chest* 1991;100:922-6.
162. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *British Medical Journal* 1999;319:815-9.
163. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
164. Tavernier G, Fletcher G, Gee I, et al. IPEADAM study: Indoor endotoxin exposure, family status, and some housing characteristics in English children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117:656-62.
165. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;174:1094-100.
166. Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiology* 1995;6:178-80.
167. Sin DD, Svenson LW, Cowie RL, et al. Can universal access to health care eliminate health inequities between children of poor and nonpoor families?: A case study of childhood asthma in Alberta. *Chest* 2003;124:51-6.
168. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, et al. Mode of delivery at birth and development of asthma: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:510-6.
169. Maitra A, Sherriff A, Northstone K, et al. Maternal age of menarche is not associated with asthma or atopy in prepubertal children. *Thorax* 2005;60:810-3.
170. Xu B, Jarvelin MR, Hartikainen AL, et al. Maternal age at menarche and atopy among offspring at the age of 31 years. *Thorax* 2000;55:691-3.
171. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;175:16-21.
172. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, et al. Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy* 2004;59:99-106.
173. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:72-7.

174. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001;56:491-7.
175. Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM, et al. Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993. *European Journal of Epidemiology* 2003;18:755-61.
176. Bernsen RMD, de Jongste JC, Koes BW, et al. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years. *Clinical and Experimental Allergy* 2005;35:1135-40.
177. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clinical and Experimental Allergy* 2005;35:1466-72.
178. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, et al. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clinical and Experimental Allergy* 2004;34:1349-55.
179. Kull I, Almquist A, Lilja G, et al. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
180. Chulada PC, Arbes SJ, Dunson D, et al. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003;111:328-36.
181. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, et al. Maternal asthma status alters relation of infant feeding to asthma childhood. *Short and Long Term Effects of Breast Feeding on Child Health* 2000;478:131-7.
182. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *American Journal of Epidemiology* 2004;160:217-23.
183. Burgess S, Dakin C, O'Callaghan M. Breastfeeding Does Not Increase the Risk of Asthma at 14 Years. *Pediatrics* 2007;117:787-92.
184. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002.
185. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *Journal of Pediatrics* 2001;139:261-6.
186. Gdalevich M, Mimouni D, David M, et al. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;45:520-7.

187. Bloch AM, Mimouni D, Mimouni M, et al. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? - A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatrica* 2002;91:275-9.
188. Strachan D. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55:2-10.
189. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2004;58:852-7.
190. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S, et al. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999;54:905-10.
191. Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, et al. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clinical and Experimental Allergy* 2006;36:198-203.
192. de Meer G., Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005;60:619-25.
193. Kuiper S, Muris JWM, Dompeling E, et al. Association between first-degree familial predisposition of asthma and atopy (total IgE) in newborns. *Clinical and Experimental Allergy* 2006;36:594-601.
194. Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, et al. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics* 2005;116:E255-E262.
195. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;167:1239-43.
196. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, et al. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006;61:447-53.
197. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118:823-30.
198. Evans M, Palta M, Sadek M, et al. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *Am.J.Epidemiol.* 1998;148:460-6.
199. Bolte G, Schmidt M, Maziak W, et al. The relation of markers of fetal growth with asthma, allergies and serum immunoglobulin E levels in children at age 5-7 years. *Clinical and Experimental Allergy* 2004;34:381-8.

200. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:35-41.
201. Palmer LJ, Valinsky IJ, Pikora T, et al. Environmental factors and asthma and allergy in schoolchildren from Western Australia. *Eur.Respir.J* 1999;14:1351-7.
202. Young S, Sherrill DL, Arnott J, et al. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr.Pulmonol.* 2000;29:331-40.
203. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1414-22.
204. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *American Journal of Epidemiology* 2003;158:406-15.
205. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, et al. Risk factors for onset of asthma - A 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006;129:309-16.
206. Sherrill DL, Guerra S, Minervini MC, et al. The relation of rhinitis to recurrent cough and wheezing: A longitudinal study. *Respiratory Medicine* 2005;99:1377-85.
207. Penard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005;60:1165-71.
208. Mrazek DA, Klinnert M, Mrazek PJ, et al. Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children. *Pediatr.Pulmonol.* 1999;27:85-94.
209. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:43-50.
210. Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, et al. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur.Respir.J* 1999;14:4-11.
211. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, et al. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp.Allergy* 2000;30:1547-53.
212. Wickens K, Pearce N, Crane J, et al. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp.Allergy* 1999;29:766-71.
213. Marra F, Lynd L, Coombes M, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006;129:610-8.

214. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000;55:239-44.
215. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Simons FER. Socioeconomic status, drug insurance benefits, and new prescriptions for inhaled corticosteroids in schoolchildren with asthma. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2001;155:1219-24.
216. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Simons FE. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: Income differences in use. *Pediatr.Pulmonol.* 2003;36:241-7.
217. Ungar WJ, Kozyrskyj A, Paterson M, et al. Effect of cost-sharing on use of asthma medication in children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2008;162:104-10.
218. Leaderer BP, Belanger K, Triche E, et al. Dust mite, cockroach, cat, and dog allergen concentrations in homes of asthmatic children in the northeastern United States: Impact of socioeconomic factors and population density. *Environmental Health Perspectives* 2002;110:419-25.
219. Ernst P, Demissie K, Joseph L, et al. Socioeconomic-Status and Indicators of Asthma in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;152:570-5.
220. Blais L, Beauchesne M-F, Lévesque S. Socioeconomic status and medication prescription patterns in pediatric asthma in Canada. *Journal of Adolescent Health* 2006;38:607.e9-607.e16.
221. Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* 2003;112:233-9.
222. Slaughter JC, Lumley T, Sheppard L, et al. Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:346-53.
223. Pope CA, III. Adverse health effects of air pollutants in a nonsmoking population. *Toxicology* 1996;111:149-55.
224. Nicolai T. Pollution, environmental factors and childhood respiratory allergic disease. *Toxicology* 2002;181-182:317-21.
225. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, et al. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *European Respiratory Journal* 2003;21:956-63.
226. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, et al. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2004;58:18-23.
227. Shima M, Nitta Y, Ando M, et al. Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Archives of Environmental Health* 2002;57:529-35.

228. Phoa LL, Toelle BG, Ng K, et al. Effects of gas and other fume emitting heaters on the development of asthma during childhood. *Thorax* 2004;59:741-5.
229. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
230. Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, et al. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur.Respir.J* 2002;19:690-8.
231. Hirsch T, Weiland SK, Von Mutius E, et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur.Respir.J* 1999;14:669-77.
232. Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, et al. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 2002;166:1092-8.
233. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clinical and Experimental Allergy* 2004;34:38-43.
234. Pic D, Aublet-Cuvelier B, Laquet A, et al. Prevalence of asthma in children in Auvergne: a safe region? *Archives de Pediatrie* 2002;9:26-31.
235. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, et al. Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy* 2002;57:1130-5.
236. Dimich-Ward H, Chow Y, Chung J, et al. Contact with livestock - a protective effect against allergies and asthma? *Clinical and Experimental Allergy* 2006;36:1122-9.
237. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
238. Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization 'package'. *International Journal of Epidemiology* 2002;31:1098-102.
239. Zacharasiewicz A, Zidek T, Haidinger G, et al. Indoor factors and their association to respiratory symptoms suggestive of asthma in Austrian children aged 6-9 years. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1999;111:882-6.
240. Peat JK, Tovey E, Gray EJ, et al. Asthma Severity and Morbidity in A Population-Sample of Sydney Schoolchildren .2. Importance of House-Dust Mite Allergens. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1994;24:270-6.
241. Belanger K, Gent JF, Triche EW, et al. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in asthmatic children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005.

242. Volkmer RE, Ruffin RE, Wigg NR, et al. The Prevalence of Respiratory Symptoms in South-Australian Preschool-Children .2. Factors Associated with Indoor Air-Quality. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1995;31:116-20.
243. Schei MA, Hessen JO, Smith KR, et al. Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2004;14:S110-S117.
244. Triche EW, Belanger K, Beckett W, et al. Infant respiratory symptoms associated with indoor heating sources. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166:1105-11.
245. Apelberg B, Aoki Y, Jaakkola JJK. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:455-60.
246. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000.
247. Murray CS, Simpson B, Kerry G, et al. Dietary intake in sensitized children with recurrent wheeze and healthy controls: a nested case-control study. *Allergy* 2006;61:438-42.
248. Oddy WH, Pal S, Kusel MMH, et al. Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr. *Pediatric Allergy and Immunology* 2006;17:4-10.
249. Tabak C, Wijga AH, de Meer G, et al. Diet and asthma in Dutch school children (ISAAC-2). *Thorax* 2006;61:1048-53.
250. Martindale S, McNeill G, Devereux G, et al. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 2005;171:121-8.
251. Devereux G, Turner SW, Craig LCA, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;174:499-507.
252. Eggleston PA, Butz A, Rand C, et al. Home environmental intervention in inner-city asthma: a randomized controlled clinical trial. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2005;95:518-24.
253. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58:489-93.
254. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, et al. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the

- primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med.* 2000;154:657-63.
255. Marks GB, Miharshahi S, Kemp AS, et al. Prevention of asthma during the first 5 years of life: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118:53-61.
 256. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian childhood asthma primary prevention study: Outcomes at 7 years of age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;116:49-55.
 257. Strachan DP. Hay-Fever, Hygiene, and Household Size. *British Medical Journal* 1989;299:1259-60.
 258. Eder W, Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004;4:113-7.
 259. Vonmutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of Asthma and Atopy in 2 Areas of West-Germany and East-Germany. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;149:358-64.
 260. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp.Allergy* 2002;32:43-50.
 261. Lilja G, Wickman M. The immunology of fetuses and infants. *Allergy* 2000;55:589-90.
 262. Barker DJ, Martyn CN. The maternal nad fetal origins of cardiovascular diseases. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:8-11.
 263. Barker DJ. In utero programming of chronic diseases. *Clin Sci* 1998;95:115-28.
 264. Warner JA, Warner JO. Early life events in allergic sensitisation. *Br.Med.Bull.* 2000;56:883-93.
 265. Bousquet J, Jacot W, Yssel H, et al. Epigenetic inheritance of fetal genes in allergic asthma. *Allergy* 2004;59:138-47.
 266. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007;212:433-9.
 267. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, et al. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007;62:320-8.
 268. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Statistiques annuelles.* 1-10-1997. Québec.

269. Blais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch.Intern.Med.* 2000;160:2363-8.
270. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:999-1009.
271. Blais L, Lemière C, Menzies D, et al. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005;15 :245-52.
272. Vilain A, Otis S, Forget A, et al. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2008;17:345-53.
273. Rothman KJ, Greenland S. Precision and Validity in Epidemiologic Studies. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:115-34.
274. Paganini-Hill A, Ross RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *Am.J.Epidemiol.* 1982;116:114-22.
275. Tilley BC, Barnes AB, Bergstralh E, et al. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am.J.Epidemiol.* 1985;121:269-81.
276. Van den Brandt PA, Petri H, Dorant E, et al. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharm.Weekbl.[Sci.]* 1991;13:91-6.
277. West SL, Savitz DA, Koch G, et al. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am.J.Epidemiol.* 1995;142:1103-12.
278. Firoozi F, Lemière C, Beauchesne M-F, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007;62(7):581-7.
279. Breslow NE, Cain KC. Logistic-Regression for 2-Stage Case-Control Data. *Biometrika* 1988;75:11-20.
280. Cain KC, Breslow NE. Logistic-Regression Analysis and Efficient Design for 2-Stage Studies. *American Journal of Epidemiology* 1988;128:1198-206.
281. Reilly M. Optimal sampling strategies for two-stage studies. *Am.J.Epidemiol.* 1996;143:92-100.
282. Schill W, Drescher K. Logistic analysis of studies with two-stage sampling: a comparison of four approaches. *Stat.Med.* 1997;16:117-32.

283. Schaubel D, Hanley J, Collet JP, et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am.J.Epidemiol.* 1997;146:450-8.
284. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, et al. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998;9:309-15.
285. Hanley JA, Csizmadi I, Collet JP. Two-stage case-control studies: Precision of parameter estimates and considerations in selecting sample size. *American Journal of Epidemiology* 2005;162:1225-34.
286. Sharpe C, Collet JP, McNutt M, et al. Nested case-control study of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on breast cancer risk and stage. *Br.J Cancer* 2000;81:112-20.
287. Lubin JH, Gail MH. Biased Selection of Controls for Case Control Analyses of Cohort Studies. *Biometrics* 1984;40:63-75.
288. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *American Journal of Public Health* 1989;79:340-9.
289. Levesque B, Lajoie P, Rhainds M, et al. Enquete sociale et de sante de 1998 au Quebec: divers determinants des maladies chroniques respiratoires. *Can J Pub Health* 2001;92:228-32.
290. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, et al. Risk factors for asthma and atopy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005;5:153-9.
291. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005;5:167-72.
292. Martel MJ, Malo JL, Rey É, et al. Diagnostic patterns of atopic conditions in children:Administrative health databases study from Quebec. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2007;116:S216.
293. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, et al. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. *European Medicine and Pregnancy Group. Teratology* 1999;60:33-6.
294. Osterman JW, Armstrong BG, Ledoux E, et al. Comparison of French and English Versions of the American-Thoracic-Society Respiratory Questionnaire in A Bilingual Working Population. *Int J Epidemiol* 1991;20:138-43.

ANNEXES

ANNEXE 1

Documents associés à la collecte de données par questionnaire

– Version française

- Lettre de présentation
- Formulaire d'information
- Questionnaire (pour un enfant suivi jusqu'à l'âge de 10 ans)
- Carte de rappel

À noter qu'en raison des exigences requise pour la présente thèse, les documents ont été légèrement reformatés pour permettre le suivi des pages avec les documents originaux. Le contenu n'a, quant à lui, pas été modifié.

Montréal, le 25 avril 2006

Bonjour Madame,

Nous faisons partie d'un groupe de chercheurs de l'Université de Montréal et effectuons une étude sur le rôle du contrôle de l'asthme de la mère pendant la grossesse et la santé de l'enfant à la naissance et pendant les 10 premières années de vie.

Nous communiquons avec vous puisque vous avez eu au moins un enfant entre 1990 et 2002. Nous aimerions savoir si vous accepteriez de participer à cette étude en nous fournissant des informations sur votre santé, vos habitudes de vie et votre environnement pendant votre grossesse et après la naissance de votre enfant ou de l'un de vos enfants. Le formulaire d'information inclus dans cet envoi vous donne plus de détails sur l'étude. En complétant ce questionnaire, d'une durée d'environ 25 minutes, vous nous indiquez que vous consentez à participer à notre étude.

Si vous êtes intéressée à participer, s.v.p. veuillez :

1. prendre le temps de lire attentivement le formulaire d'information,
2. remplir le questionnaire en vous concentrant sur **votre enfant dont l'année de naissance est inscrite sur la deuxième page du questionnaire**. Vous aurez besoin de vous référer à la grossesse menant à la naissance de cet enfant, ainsi qu'à une période suivant la naissance de celui-ci. Vous pouvez ajouter des détails ou d'autres informations sur le questionnaire, si vous le désirez. Vos commentaires sont les bienvenus!
3. nous retourner toutes les pages du questionnaire dans l'enveloppe pré-adressée et pré-affranchie qui est annexée.

Lorsque nous recevrons votre questionnaire complété, nous vous transmettrons, par la poste, une compensation financière de 10 \$ pour le temps passé à remplir le questionnaire.

S.V.P., n'hésitez pas à contacter Marie-Josée Martel au (514) 343-6111, poste 1-3199 ou Lucie Blais au (514) 343-6111, poste 1-3786 si vous avez des questions supplémentaires ou des difficultés à comprendre le formulaire d'information ou le questionnaire.

En vous remerciant à l'avance de votre participation, veuillez accepter, Madame, nos salutations les plus cordiales.

Lucie Blais, PhD
Professeur agrégé

Marie-Josée Martel
Coordonnatrice de recherche

FORMULAIRE D'INFORMATION

Titre de l'étude: L'asthme, la grossesse et les enfants.

Cette étude englobe 2 questions de recherche :

- 1) L'asthme durant la grossesse et l'incidence d'asthme, de rhinite allergique et d'eczéma chez l'enfant
- 2) Impact de l'arrêt des médicaments antiasthmatiques pendant la grossesse sur la santé de la mère et de l'enfant

Chercheur principal :

Dre Lucie Blais, PhD, Professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Qc, H3C 3J7 Tél.:(514) 343-6111 poste 1-3786

Co-chercheurs principaux :

Marie-Josée Martel, Candidate au doctorat, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Qc, H3C 3J7 Tél.:(514) 343-6111 poste 1-3199
Faranak Firoozi, Candidate au doctorat, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Qc, H3C 3J7 Tél.:(514) 343-6111 poste 1-2597

Co-chercheurs :

Dre Sylvie Perreault, PhD, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Marie-France Beauchesne, PharmD, Pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Dre Anick Bérard, PhD, Faculté de pharmacie, Université de Montréal
Dre Francine Ducharme, MD, pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants
Ema Ferreira, PharmD, Pharmacienne, Hôpital Ste-Justine de Montréal
Dre Catherine Lemièrre, MD, pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Dr Jean-Luc Malo, MD, pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Dre Évelyne Rey, MD, Interniste, Hôpital Ste-Justine

Commanditaire:

Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

Le formulaire d'information qui vous a été remis n'est qu'un élément de la méthode de prise de décision qui a pour but de vous donner une idée générale de la nature de la recherche et de ce qu'entraîne votre participation.

N'hésitez jamais à demander plus de détails ou de renseignements. Veuillez prendre le temps de lire soigneusement ce qui suit et de bien comprendre toutes les informations.

1.

Nature et objectifs de l'étude

Nous sommes des chercheurs de l'Université de Montréal et nous effectuons une étude sur l'asthme pendant la grossesse et ses conséquences sur la mère et l'enfant. Vous êtes invitée à participer à cette étude étant donné que vous avez eu au moins un enfant entre 1990 et 2002. Pour faire cette étude, nous interrogeons des mères asthmatiques et non-asthmatiques. Premièrement, nous voulons évaluer plusieurs éléments pouvant intervenir dans le développement de l'asthme, de la rhinite allergique (éternuements, nez qui coule ou nez bouché sans avoir le rhume ou la grippe) et de l'eczéma (plaques rouges ou boutons qui démangent et qui apparaissent et disparaissent) chez les enfants. Deuxièmement, nous voulons évaluer l'utilisation de médicaments anti-asthmatiques par la mère pendant la grossesse, les crises d'asthme chez la mère, la durée de la grossesse et le poids du bébé à la naissance.

En participant à cette étude, vous nous permettrez d'obtenir des informations sur votre santé, vos habitudes de vie et votre environnement pendant votre grossesse et après la naissance de votre enfant. Ces informations seront combinées aux données provenant de 3 systèmes informatisés du gouvernement du Québec. Le jumelage des données des 3 systèmes a été préalablement autorisé par la Commission d'accès à l'information du Québec. La Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) nous a fourni des données sur les services médicaux, les codes de diagnostics et les codes d'actes qui ont été établis par le médecin, les dates des services reçus, les noms, formes, dosages et quantités de médicaments qui ont été prescrits et que vous vous êtes procurée à la pharmacie (avec une prescription du médecin), les dates et les renouvellements, la spécialité du médecin prescripteur, ainsi que les coûts des médicaments et des services reçus. MED-ÉCHO nous a fourni des données sur les hospitalisations (les dates des hospitalisations, codes de diagnostics et codes d'actes qui ont été établis) durant cette même période, et l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) nous a fourni des données sur la naissance de votre enfant. Les informations que nous recueillerons par le questionnaire compléteront celles provenant des 3 systèmes informatisés.

Ce projet de recherche se déroulera dans tout le Québec. Au moins 10 640 femmes de 18 ans ou plus participeront à cette étude. Nous avons obtenu l'autorisation de la Commission d'accès à l'information pour obtenir vos coordonnées et entrer en contact avec vous, ainsi que pour jumeler les données prélevées à la RAMQ, à MED-ÉCHO et à l'ISQ.

2. Déroulement de l'étude et méthodes utilisées

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de remplir le questionnaire ci-joint. Les questions portent sur votre santé, vos habitudes de vie et votre environnement pendant votre grossesse et après la naissance de votre enfant.

Vous aurez besoin d'environ 25 minutes pour remplir le questionnaire. En le complétant, vous nous donnez votre consentement à participer à cette partie de notre étude. Par la suite, vous pourrez nous retourner le questionnaire dans l'enveloppe pré-adressée et pré-affranchie qui accompagne cet envoi. Lorsque nous recevrons le questionnaire rempli, nous vous transmettrons une compensation financière de 10 \$ pour le temps passé à remplir le questionnaire.

Si nous ne recevons pas le questionnaire complété, jusqu'à deux rappels vous seront envoyés. Un premier rappel à l'aide d'une carte postale vous sera transmis par la poste, un mois après l'envoi du questionnaire. Si, après un mois, nous n'avons pas encore reçu votre questionnaire, un second rappel vous sera fait à l'aide d'une deuxième carte postale. Nous pourrions vous envoyer un nouveau questionnaire si vous ne l'avez plus en votre possession. Pour ce faire, vous n'avez qu'à communiquer avec nous aux numéros de téléphone ou à l'adresse courriel fournis à la section 9 de la page suivante.

3. Risques et désagréments

Il n'existe aucun risque ou effet secondaire. Toutefois, vous aurez à consacrer environ 25 minutes afin de répondre à nos questions. Bien que certaines questions puissent vous sembler embarrassantes, nous vous assurons que toutes les informations seront traitées confidentiellement. Il est important de répondre à toutes les questions de la façon la plus précise possible, car les informations que vous fournirez seront très utiles à la réalisation de notre projet de recherche.

4. Bénéfices et avantages

Cette étude pourrait contribuer à améliorer les connaissances en ce qui a trait au lien entre l'asthme, la grossesse et les enfants. Par contre, elle ne vous apportera aucun avantage direct.

5. Versement d'une compensation financière

Une compensation financière de 10 \$ vous sera remise pour le temps consacré à remplir le questionnaire. Cette compensation vous sera transmise par la poste suivant la réception du questionnaire postal.

6. Indemnisation en cas de préjudice

En complétant ce questionnaire, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi, ni ne libérez les chercheurs de leurs responsabilités légales ou professionnelles.

7. Confidentialité

Tous les renseignements recueillis à votre sujet au cours de l'étude demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi et vous ne serez identifiée que par un code afin de préserver l'anonymat. Toutes les données recueillies seront conservées dans un classeur sous clé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal et seront détruites dans 7 ans. Pour permettre l'analyse des données, les informations provenant du questionnaire seront incluses dans une banque de données informatisée, mais celles-ci seront dénominalisées et ne permettront à personne de vous reconnaître. Aucune publication ou communication scientifique résultant de cette étude ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

Cependant, aux fins de vérifier la saine gestion de la recherche, votre dossier pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ainsi que par un membre des Instituts de recherche en santé du Canada. Tous adhèrent à une politique de stricte confidentialité.

8. Participation volontaire et retrait de l'étude

Votre participation à cette étude est libre et volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raison, en faisant connaître votre décision aux chercheurs.

9. Personnes à contacter

Si vous avez des questions concernant cette étude, s'il survient un incident quelconque ou si vous désirez vous retirer de l'étude, vous pouvez contacter en tout temps :

Marie-Josée Martel, au numéro de téléphone [REDACTED]
Lucie Blais, au numéro de téléphone [REDACTED]
par courriel à : asthme.grossesse@sympatico.ca

Pour tout renseignement sur vos droits à titre de participante à ce projet de recherche, vous pouvez communiquer avec la direction générale de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal au (514) 338-2222 poste 3581.

Questionnaire



Asthme et grossesse

En complétant ce questionnaire, vous consentez à participer à notre étude.
Merci !

Dans ce questionnaire, nous vous demandons des informations relatives
à l'un de vos enfants et la grossesse menant à sa naissance.
L'année de naissance de l'enfant est précisée en haut de la page suivante.

Vous aurez besoin d'environ 25 minutes pour remplir ce questionnaire.

Une compensation financière de 10\$ vous sera remise à la
réception du questionnaire complété.

Si vous avez des questions, vous pouvez communiquer avec nous
au (514) 343-6111, poste 1-3199 ou à
asthme.grossesse@sympatico.ca

- SANTÉ -

- 6) À votre naissance, quel était votre poids ? _____ lb kg
- 7) Quel était votre poids avant le début de cette grossesse ? _____ lb kg
- 8) Combien de poids avez-vous pris pendant cette grossesse ? _____ lb kg
- 9) Combien mesurez-vous (votre taille) ? _____
- 10) Est-ce que votre médecin vous a déjà dit que vous faisiez de l'asthme?

Oui s.v.p répondez aux questions 10a à 10d Non s.v.p. passez à la question 11

10a) Quel âge aviez-vous, la première fois qu'un médecin a dit que vous faisiez de l'asthme? _____

10b) Avez-vous arrêté de faire de l'asthme ?

Oui À quel âge avez-vous arrêté de faire de l'asthme? _____

Non

10c) Si vous étiez asthmatique pendant cette grossesse, est-ce que vous jugez que votre asthme était bien maîtrisé...

... pendant cette grossesse ?

Oui Non Je ne me souviens pas

... dans l'année avant cette grossesse ?

Oui Non Je ne me souviens pas

10d) Pendant cette grossesse, à cause de problèmes respiratoires...

...vous êtes-vous éveillée durant la nuit ?

Oui Non Je ne me souviens pas

...aviez-vous de la toux sèche ?

Oui Non Je ne me souviens pas

...aviez-vous des sifflements ou sillements dans la poitrine ?

Oui Non Je ne me souviens pas

11) Est-ce qu'un médecin vous a déjà dit que vous aviez...

S.v.p., répondez « oui » (O) ou
« non » (N) pour chaque période de temps

	De votre naissance à cette grossesse	Pendant cette grossesse
... des migraines		
... une rhinite allergique (éternuements, nez qui coule ou nez bouché sans avoir le rhume ou la grippe)		
... de l'eczéma (plaques rouges ou boutons qui démangent et qui apparaissent et disparaissent)		
... le rhume des foins		
... d'autres allergies au pollen		
... des allergies aux animaux		
... des allergies aux acariens ou à la poussière		
... des allergies alimentaires		
... d'autres allergies		

Si vous avez indiqué « oui » à « autres allergies », s.v.p précisez lesquelles :

12) Est-ce qu'un médecin a déjà dit ...

S.v.p., répondez « oui » (O), « non » (N) ou « je ne me souviens pas » (J)

	asthme	rhinite allergique (éternuements, nez qui coule ou nez bouché sans avoir le rhume ou la grippe)	eczéma (plaques rouges ou boutons qui démangent et qui apparaissent et disparaissent)	rhume des foins	autres allergies
... que le père de votre enfant avait:					
... qu'un autre enfant, à qui vous avez donné naissance, avait :					

13) Avant cette grossesse, est-ce que vous avez accouché d'au moins un bébé prématuré (moins de 37 semaines de grossesse complétées) ?

Oui Combien d'enfants prématurés avez-vous eu avant cette grossesse? ____

Non

14) Avant cette grossesse, est-ce que vous avez accouché d'au moins un bébé de petit poids à la naissance (moins de 2,5 kilogrammes ou 5,5 livres) ?

Oui Combien d'enfants de petit poids à la naissance avez-vous eu avant cette grossesse? ____

Non

- HABITUDES DE VIE -

15) Avez-vous déjà fumé la cigarette ?

Oui s.v.p. répondez aux questions **15a à 15f**

Non s.v.p. passez à la question **16**

15a) Pendant les 3 premiers mois de cette grossesse, est-ce que vous avez fumé la cigarette?

Oui À quelle fréquence fumiez-vous ?

à tous les jours → Environ combien de cigarettes par jour? ____ cigarettes/jour

à chaque semaine → Environ combien de cigarettes par semaine? ____ cigarettes/sem

à l'occasion → Environ combien de cigarettes par mois? ____ cigarettes/mois

Non

15b) À partir du 4e mois jusqu'à la fin de cette grossesse, est-ce que vous avez fumé la cigarette?

Oui À quelle fréquence fumiez-vous ?

à tous les jours → Environ combien de cigarettes par jour? ____ cigarettes/jour

à chaque semaine → Environ combien de cigarettes par semaine? ____ cigarettes/sem

à l'occasion → Environ combien de cigarettes par mois? ____ cigarettes/mois

Non

15c) Avez-vous arrêté de fumer pendant cette grossesse ?

Oui À quel mois de cette grossesse avez-vous arrêté ? _____ mois

Pour combien de mois avez-vous arrêté ? _____ mois

Non

15d) Lorsque votre enfant avait moins de 1 an, est-ce que vous avez fumé la cigarette ?

Oui À quelle fréquence fumiez-vous ?

à tous les jours → Environ combien de cigarettes par jour? ___ cigarettes/jour

à chaque semaine → Environ combien de cigarettes par semaine? ___ cigarettes/sem

à l'occasion → Environ combien de cigarettes par mois? ___ cigarettes/mois

Non

15e) Lorsque votre enfant avait de 1 à 4 ans, est-ce que vous avez fumé la cigarette?

Oui À quelle fréquence fumiez-vous ?

à tous les jours → Environ combien de cigarettes par jour? ___ cigarettes/jour

à chaque semaine → Environ combien de cigarettes par semaine? ___ cigarettes/sem

à l'occasion → Environ combien de cigarettes par mois? ___ cigarettes/mois

Non

15f) Lorsque votre enfant avait de 5 à 9 ans, est-ce que vous avez fumé la cigarette ?

Oui À quelle fréquence fumiez-vous ?

à tous les jours → Environ combien de cigarettes par jour? ___ cigarettes/jour

à chaque semaine → Environ combien de cigarettes par semaine? ___ cigarettes/sem

à l'occasion → Environ combien de cigarettes par mois? ___ cigarettes/mois

Non

- 16) Pendant cette grossesse et après la naissance de votre enfant, est-ce que **votre conjoint** fumait la cigarette ?

Oui s.v.p. remplissez le tableau suivant Non s.v.p. passez à la question 17

S.v.p. inscrivez environ combien de cigarettes par jour il fumait

	Dans votre résidence pendant cette grossesse	Dans le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Conjoint :				

- 17) Pendant cette grossesse et après la naissance de votre enfant, est-ce que des **personnes qui habitaient avec vous ou votre enfant** (autres que vous ou votre conjoint) fumaient la cigarette ?

Oui s.v.p. remplissez le tableau suivant Non s.v.p. passez à la question 18

S.v.p. répondez pour chaque période de temps et lieux de résidence en utilisant les choix suivants :

- 0 – la personne ne fumait pas
- 1 – à l'occasion
- 2 – à chaque semaine
- 3 – à tous les jours (10 cigarettes par jour ou moins)
- 4 – à tous les jours (plus de 10 cigarettes par jour)
- J – je ne me souviens pas

	Dans votre résidence pendant cette grossesse	Dans le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Personne 1 :				
Personne 2 :				
Personne 3 :				

18) Pendant la grossesse, avez-vous consommé des produits alcoolisés ?

Oui s.v.p. répondez aux questions **18a** et **18b**

Non s.v.p. passez à la question **19**

Je ne me souviens pas s.v.p. passez à la question **19**

18a) Pour chaque période de temps, s.v.p. inscrivez le nombre de consommations. (une consommation équivaut à : une bouteille de bière « 12 onces ou 360 ml », un verre de vin « 5 onces ou 150 ml », ou un verre de liqueur forte ou spiritueux « 1.5 onces ou 45 ml »)

	Pendant les 3 premiers mois de votre grossesse	À partir du 4 ^e mois jusqu'à la fin de votre grossesse
S.v.p. inscrivez pour chaque période le nombre de consommations par semaine en moyenne		

18b) Avez-vous arrêté de consommer des produits alcoolisés pendant votre grossesse ?

Oui À quel mois de votre grossesse avez-vous arrêté ? _____ mois

Pour combien de mois avez-vous arrêté ? _____ mois

Non

19) Pendant la grossesse, avez-vous fumé des drogues (ex.: marijuana « pot », hashish « hash », crack-cocaïne « coke », etc.)?

Oui s.v.p. remplissez le tableau suivant

Non s.v.p. passez à la question **20**

Je ne me souviens pas s.v.p. passez à la question **20**

	S.v.p. inscrivez le nombre de fois par mois en moyenne où vous avez fumé
Marijuana (pot, hash)	
Cocaïne (coke)	
Autre → spécifiez :	

- ENVIRONNEMENT -

- 20) Quels étaient le **nom** de la ville et le **code postal** du lieu où vous habitiez au moment de votre accouchement?

Nom de la ville: _____

Code postal : _____

- 21) Dans le tableau suivant, s.v.p. précisez les lieux où votre enfant a habité à partir de sa naissance (**noms** des villes et **codes postaux**).

Nom de la ville	Code Postal	De quel âge à quel âge votre enfant a-t-il habité à cet endroit?
Ex. : Montréal	H3C 3J7	De <u>2 mois</u> à <u>3 ans</u>
		De _____ à _____
		De _____ à _____
		De _____ à _____
		De _____ à _____

- 22) Combien de personnes habitaient avec vous pendant cette grossesse ?

S.v.p. inscrivez le nombre de personnes

	Pendant cette grossesse
Nombre d'enfants	
Conjoint	
Nombre d'autres adultes	

- 23) Pour chaque période de temps, combien de personnes, autres que vous-même et votre enfant, habitaient avec votre enfant pendant les années spécifiées ?

S.v.p. inscrivez le nombre de personnes

	Lorsque votre enfant avait :		
	Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Nombre d'enfants			
Conjoint			
Nombre d'autres adultes			

- 24) Pour chaque période de temps, cochez (✓) votre lieu de résidence pendant cette grossesse et le lieu de résidence principal de votre enfant.

(S.v.p. un seul crochet par colonne)

	Votre résidence pendant cette grossesse	Le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Sur une ferme avec des animaux d'élevage				
À la campagne ou sur une ferme sans animaux d'élevage				
Dans un village				
Dans une petite ville				
Dans une grande ville				

- 25) Pour chaque période de temps, cochez (✓) la distance la plus courte à vol d'oiseau (en ligne directe), entre le lieu de résidence indiqué et une autoroute ou une route avec trafic intense.

(S.v.p. un seul crochet par colonne)

	Votre résidence pendant cette grossesse	Le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Moins de 0,5 kilomètre				
Entre 0,5 et 1 kilomètre				
Plus de 1 kilomètre				
Je ne sais pas				

- 26) Pour chaque période de temps et lieu de résidence spécifiés, cochez () le système de chauffage le plus utilisé.

(Il peut y avoir plus d'un crochet par colonne)

	Dans votre résidence pendant cette grossesse	Dans le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Chauffage à l'électricité				
Chauffage au gaz				
Chauffage à l'huile ou au mazout				
Chauffage au bois ou à combustion lente				
Je ne sais pas				

- 27) Pour chaque période de temps et lieu de résidence spécifiés, y avait-il un foyer ?

(S.v.p. cochez les réponses appropriées, il peut y avoir plus d'un crochet par colonne)

	Dans votre résidence pendant cette grossesse	Dans le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Aucun foyer				
Foyer au bois				
Foyer au gaz				
Je ne sais pas				

- 28) Pour chaque période de temps et lieu de résidence spécifiés, est-ce que le plancher d'au moins une pièce était entièrement recouvert de tapis ?

(S.v.p. cochez les réponses appropriées, il peut y avoir plus d'un crochet par colonne)

	Dans votre résidence pendant cette grossesse	Dans le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Aucun tapis				
Tapis dans votre chambre à coucher				
Tapis dans la chambre où votre enfant dormait				
Tapis dans les autres pièces que votre enfant fréquentait le plus				
Tapis dans les autres pièces que votre enfant fréquentait le moins				
Je ne sais pas				

- 29) Pour chaque période de temps et lieu de résidence spécifiés, y avait-t-il des **moisissures** (taches noires dues à l'humidité sur les murs, les plafonds et autour des fenêtres) ailleurs que dans la salle de bain ?

(S.v.p. cochez les réponses appropriées, il peut y avoir plus d'un crochet par colonne)

	Dans votre résidence pendant cette grossesse	Dans le lieu de résidence principal de votre enfant lorsqu'il avait :		
		Moins de 1 an	De 1 à 4 ans	De 5 à 9 ans
Aucune moisissure				
Moisissures dans votre chambre à coucher				
Moisissures dans la chambre où votre enfant dormait				
Moisissures dans les autres pièces que votre enfant fréquentait le plus				
Moisissures dans les autres pièces que votre enfant fréquentait le moins				
Je ne sais pas				

- 30) Est-ce que votre enfant a fréquenté un **centre de la petite enfance** ou une **garderie** ?

Oui s.v.p répondez aux questions 30a à 30c

Non s.v.p. passez à la question 31

30a) À partir de quel âge ? _____

30b) Est-ce que la majorité du temps il y est allé à temps plein ?

Oui

Non

30c) Est-ce que votre enfant a arrêté d'y aller ?

Oui À quel âge ? _____

Non

31) Est-ce que vous avez été en contact avec des animaux (oiseau, chat, chien, etc...) dans votre lieu de résidence pendant votre grossesse ?

Oui s.v.p. remplissez le tableau suivant

Non s.v.p. passez à la question **32**

Je ne me souviens pas s.v.p. passez à la question **32**

Quelle sorte d'animaux ?	Pendant combien de mois lors de cette grossesse ?
Ex. : oiseau	5 mois

32) Est-ce que votre enfant a été en contact avec des animaux (oiseau, chat, chien, etc...) dans son lieu de résidence principal ou dans son milieu de garde ?

Oui s.v.p. remplissez le tableau suivant

Non s.v.p. passez à la question **33**

Je ne me souviens pas s.v.p. passez à la question **33**

Quelle sorte d'animaux ?	De quel âge à quel âge votre enfant a-t-il été en contact avec cet animal ?
Ex. : oiseau	De <u>2 mois</u> à <u>5 ans</u>
	De _____ à _____
	De _____ à _____
	De _____ à _____

- ENFANT -

33) Est-ce que votre enfant a été allaité (nourri au sein)?

Oui Pendant combien de temps ? _____ mois

Non

34) Est-ce qu'un médecin a déjà dit que votre enfant faisait de l'**asthme** ?

Oui s.v.p répondez aux questions **34a** et **34b** **Non** s.v.p. passez à la question **35**

34a) Quel âge avait votre enfant, la première fois qu'un médecin a dit qu'il faisait de l'asthme ? _____

34b) A-t-il arrêté de faire de l'asthme ?

Oui À quel âge a-t-il arrêté de faire de l'asthme? _____

Non

35) Est-ce qu'un médecin a déjà dit que votre enfant avait de la **rhinite allergique** ?

(La rhinite allergique se caractérise par des éternuements, le nez qui coule ou le nez bouché sans avoir le rhume ou la grippe)

Oui s.v.p répondez aux questions **35a** et **35b** **Non** s.v.p. passez à la question **36**

35a) Quel âge avait votre enfant, la première fois qu'un médecin a dit qu'il avait de la rhinite allergique ? _____

35b) A-t-il arrêté d'avoir de la rhinite allergique ?

Oui À quel âge a-t-il arrêté d'avoir de la rhinite allergique? _____

Non

36) Est-ce qu'un médecin a déjà dit que votre enfant faisait de l'**eczéma** ?

(L'eczéma se caractérise par des plaques rouges ou boutons qui démangent et qui apparaissent et disparaissent)

Oui s.v.p répondez aux questions **36a** et **36b** **Non** s.v.p. passez à la question **37**

36a) Quel âge avait votre enfant, la première fois qu'un médecin a dit qu'il faisait de l'eczéma ? _____

36b) A-t-il arrêté de faire de l'eczéma?

Oui À quel âge a-t-il arrêté de faire de l'eczéma? _____

Non

37) Est-ce qu'un médecin a déjà dit que votre enfant avait des **allergies** ?

Oui s.v.p répondez aux questions 37a et 37b Non s.v.p. passez à la question 38

37a) Avait-il des allergies alimentaires ?

Oui Précisez l'âge de l'enfant au premier diagnostic : _____

S.v.p. spécifiez à quels aliments votre enfant est allergique: _____

Non

37b) Avait-il d'autres allergies ?

Oui Précisez l'âge de l'enfant au premier diagnostic : _____

S.v.p. spécifiez quelles allergies: _____

Non

38) Est-ce qu'un médecin a déjà dit que votre enfant avait ...

		Si oui, précisez l'âge de l'enfant au premier diagnostic :
... des migraines ?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	_____
... le mal des transports ?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	_____
... une bronchite ou une bronchiolite ?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	_____
... des sifflements dans la poitrine? (les poumons qui sillent)	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	_____
... une pneumonie ?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	_____

39) Est-ce que votre enfant a reçu de l'oxygène à la naissance ou dans le mois suivant sa naissance (à l'aide d'intubation, sac, tube nasal, ou un autre moyen) ?

Oui s.v.p répondez à la question 39a Non s.v.p. passez à la question 40

39a) Pendant plus de 24 heures? Oui
 Non
 Je ne sais pas

- RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES -

40) Quel était votre dernier niveau d'étude complété au moment où vous avez accouché de cet enfant ?

Primaire Secondaire 3 Secondaire 5 Collégial Universitaire
(CÉGEP)

Autre S.v.p. spécifiez : _____

41) Quel était votre revenu familial (avant de payer les impôts) l'année où vous avez accouché de cet enfant ?

- \$18 000 et moins par année
- \$18 001 - \$30 000 par année
- \$30 001 - \$46 000 par année
- \$46 001 - \$67 000 par année
- \$67 001 et plus par année

Merci d'avoir complété ce questionnaire !

S.v.p., veuillez nous retourner le questionnaire dans l'enveloppe pré-adressée et pré-affranchie qui vous a été fournie.

Nous vous transmettrons la compensation financière de 10 \$ sur réception du questionnaire.

Pour nous permettre de communiquer avec vous, si nous devons confirmer certaines informations, nous vous serions reconnaissantes de bien vouloir nous fournir votre numéro de téléphone. Cette information, comme toutes celles vous concernant, sera traitée de façon confidentielle.

Numéro de téléphone : (_____) _____ en journée
Ind. régional en soirée

Commentaires : _____

Carte postale de rappel – Recto

Université 
de Montréal

Lucie Blais - Professeur agrégé
Université de Montréal - Pharmacie
C.P. 6128 Succursale Centre-Ville
Montréal QC H3C 3J7

Champs
Champs
Champs
Champs
Champs



*Asthme et
grossesse*

Carte postale de rappel – Verso

Bonjour Madame,

Nous vous avons récemment transmis un questionnaire sur votre grossesse et la période suivant la naissance de l'un de vos enfants. Si vous nous avez fait parvenir votre questionnaire, nous vous en remercions et vous devriez recevoir votre compensation financière sous peu.

Si vous n'avez pas encore rempli le questionnaire, nous vous demandons de bien vouloir le remplir et nous le retourner dès que possible. Si vous désirez recevoir une autre copie du questionnaire ou obtenir une copie en anglais ou pour toute autre question, s.v.p. n'hésitez pas à communiquer avec nous :



par courriel à : asthme.grossesse@sympatico.ca



par téléphone avec Karine Chouinard [REDACTED]

Lorsque nous recevrons votre questionnaire complété, nous vous transmettrons la compensation financière de 10\$.

Nous vous remercions à l'avance de votre participation et espérons avoir de vos nouvelles bientôt.

Lucie Blais, PhD
Professeur agrégé

Faranak Firoozi
Coordonnatrice de recherche

Marie-Josée Martel
Coordonnatrice de recherche

ANNEXE 2

Documents associés à la collecte de données par questionnaire

– Version anglaise

- Lettre de présentation
- Formulaire d'information
- Questionnaire (pour un enfant suivi jusqu'à l'âge de 10 ans)
- Carte de rappel

À noter qu'en raison des exigences requise pour la présente thèse, les documents ont été légèrement reformatés pour permettre le suivi des pages avec les documents originaux. Le contenu n'a, quant à lui, pas été modifié.



Faculté de pharmacie

Montreal, April 25, 2006

Miss, Mrs,

We are a group of research investigators from the *Université de Montréal* currently conducting a study on the impact of the control of asthma in women during their pregnancy as well as the child's health at birth and during the first ten years of his/her life.

We are writing to you because you delivered at least one child between 1990 and 2002. We would like to know if you are willing to participate in this study by supplying us with information related to your health, your lifestyle and your environment during your pregnancy and following the birth of your child or one of your children. The information form attached to this letter will provide you with details about the study that we are conducting. The completion of the attached questionnaire, which should not take more than 25 minutes, indicates to us that you agree and consent to participate in our study.

If you are interested in participating, please:

1. Take the time to carefully read and understand the information form;
2. Complete the questionnaire as it concerns **your child whose date of birth appears on the second page of the above mentioned questionnaire**. You are required to refer to the pregnancy that led to the birth of that child as well as to the period following his/her birth. You may add any additional information on the questionnaire if you so desire. We appreciate and welcome any comment that you may have; and
3. Return the completed questionnaire by sending it to us by mail in the pre-addressed and postage-paid envelope, which is included with our mailing.

As soon as we have received your completed questionnaire, we shall be forwarding a financial compensation of \$10 to you for the time that you spent completing the questionnaire.

If you have any additional questions or have difficulties understanding the information form or the questionnaire, please do not hesitate to contact Marie-Josée Martel at [REDACTED] or Lucie Blais at [REDACTED]

We hope you will agree to partake in our study and that we shall have the pleasure to hear from you soon.

Best regards,

Lucie Blais, PhD
Associate Professor

Marie-Josée Martel
Research Coordinator

INFORMATION FORM

Title of the Study: Asthma, Pregnancy and Children.

This study addresses the following two issues:

- 1) Asthma during pregnancy and the incidence of asthma, allergic rhinitis and eczema in the offspring; and
- 2) The impact of discontinuation of inhaled corticosteroids' use during pregnancy on the health of the asthmatic mother and their baby.

Principal Investigator:

Dr Lucie Blais, PhD, Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal
B.O. 6128, succursale Centre-ville, Montreal, Qc, H3C 3J7 - [REDACTED]

Principal Co-investigators:

Marie-Josée Martel, PhD Candidate, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal
B.O. 6128, succursale Centre-ville, Montreal, Qc, H3C 3J7 [REDACTED]

Faranak Firoozi, PhD Candidate, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal
B.O. 6128, succursale Centre-ville, Montreal, Qc, H3C 3J7 [REDACTED]

Co-investigators:

Dr Sylvie Perreault, PhD, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal
Marie-France Beauchesne, PharmD, Pharmacist, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Dr Anick Bérard, PhD, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal
Dr Francine Ducharme, MD, Pediatrician, Montreal Children's Hospital
Ema Ferreira, PharmD, Pharmacist, Hôpital Ste-Justine de Montréal
Dr Catherine Lemièrre, MD, Respiriologist, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Dr Jean-Luc Malo, MD, Respiriologist, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
Dr Évelyne Rey, MD, Internist, Hôpital Ste-Justine

SPONSOR:

Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

The information form that has been distributed to you is only one element of the decision support method, whose objectives are to provide you with a general idea of the nature of our research and what your participation involves.

Do not hesitate to ask us further details or additional information. Please take all the necessary time to read and fully understand the following information.

1. NATURE AND OBJECTIVES OF THIS STUDY

We are a group of investigators from the *Université de Montréal* completing a study on asthma during pregnancy and the consequences upon both mother and child. The basis of your invitation to participate in this study is related to the fact that you have delivered at least one child between 1990 and 2002. In order to complete our study, we are contacting several asthmatic and non-asthmatic mothers. Firstly, we wish to assess several elements that can impact the development of asthma, allergic rhinitis (sneezing, runny nose, nasal congestion with no underlying illness such as a cold and influenza), and eczema (red marks or spots on the skin which are itchy and which appear and disappear) in children. Secondly, we also wish to assess the usage of anti-asthmatic drugs by mothers during pregnancy, the frequency of mothers' asthma exacerbations, the duration of the pregnancy and the baby's birth weight.

Through your involvement in this study, you will be enabling us to gather information about your health, your lifestyle, and your surrounding environment during your pregnancy and after the birth of your child. This information will be combined to the data provided by three of the Quebec Government's administrative health databases. The linkage of data from the three databases has received prior approval by the *Commission d'accès à l'information du Québec*. The *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) has provided us with data regarding medical services, diagnostic codes and medical acts, which were defined by the attending physician and include the dates when the services were provided, the names, the forms, the dosage, and the quantity of medication that was prescribed and that you have purchased at the pharmacy, with a medical prescription, the dates and renewals, the medical specialty of the prescriber, as well as the costs associated to the medication and rendered services. MED-ÉCHO has provided us with hospitalization data (dates of hospitalization, diagnostic codes and medical act codes) during these periods. In addition, the *Institut de la statistique du Québec* (ISQ) has supplied us with data related to the birth of your child. The data that will be collected from this questionnaire will allow us to complete the information provided by the three databases.

This research project will be undertaken throughout the province of Quebec. At least 10,640 women (18 years of age and older) will partake in this study. We have been granted the proper authorisation from the *Commission d'accès à l'information* to obtain your demographic information and thus, are able to contact you as well as also being able to pair this information with that obtained from the RAMQ, MED-ÉCHO and ISQ.

2. STUDY DESIGN AND METHODS

If you accept to partake in this study, please complete the attached questionnaire. The questions relate to your health, your lifestyle, and your surrounding environment during your pregnancy and after the birth of your child.

It should not take much more than 25 minutes to complete the questionnaire. By completing the questionnaire, you are granting us your consent to participate in this part of our study. Once you have completed the questionnaire, you may return it to us by mail using the pre-addressed and postage paid envelope that is attached to this mailing. Once we have received the completed questionnaire, we will forward a financial compensation in the amount of \$10.00 to you for the time you have spent completing it.

If we do not receive the completed questionnaire, up to two reminders will be forwarded to you. A first reminder will be sent to you by mail one month after we have mailed you the questionnaire. If a month has gone by and we have not yet received the completed questionnaire, a second friendly reminder will be sent to you by mail. A new copy of the questionnaire will be mailed to you if you no longer have the original one in your possession. If such is the case, please contact us at one of the telephone numbers or via email at the address on the next page under section 9.

3. RISKS AND DISCOMFORT

There are no risks, nor inherent side effects related to your participation in this study. However, you will have to dedicate 25 minutes of your time to answer our questions. It is understood that some questions may be embarrassing, but rest assured that the information will be treated confidentially. It is of the utmost importance that the questions be answered as precisely as possible since the information supplied within will be very useful in the completion of our research project.

4. BENEFITS AND ADVANTAGES

This study may greatly contribute in improving our knowledge of the interaction between asthma, pregnancy and children. However, you will not directly benefit from the outcome of this study.

5. PAYMENT OF THE FINANCIAL COMPENSATION

A financial compensation in the amount of \$10.00 will be forwarded to you for the time spent completing the questionnaire. This compensation will be sent to you by mail once we have received the completed questionnaire.

6. COMPENSATION IN CASE OF PREJUDICE

By completing this questionnaire, you are not renouncing to any of your legal rights guaranteed by law, nor are you discharging the investigators of their legal and professional responsibilities.

7. CONFIDENTIALITY

All the personal information collected throughout this study will remain strictly confidential within the limitations provided by law and you will be identified solely by a special code in order to preserve your anonymity. All the collected data will be kept under lock and key in the Faculty of Pharmacy's filing cabinets at the *Université de Montréal* and will be destroyed after a period of seven years. To enable the data analysis, the information collected through the questionnaire will be entered in a database, but it will be anonymized and will not allow anyone to identify you. No publication, nor scientific communication will contain anything that might identify you.

Nevertheless and in order to verify the proper management of the research project, your file may be consulted by a representative that has been authorised by the Research Ethics Committee from the *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal* as well as by a member of the Canadian Institutes of Health Research, all of whom respect the strictest confidentiality policies.

8. VOLUNTARY PARTICIPATION AND WITHDRAWAL FROM THE STUDY

Your involvement in this study is voluntary and of your own accord. You are therefore free to decline. You may also withdraw from the study at anytime without providing a reason by simply contacting one of the investigators.

9. CONTACTS

If you have any questions regarding this study, if an incident occurs, or if you wish to withdraw from the study, you may contact one of the following individuals at anytime:

Marie-Josée Martel, [REDACTED]
Lucie Blais, at [REDACTED]
By way of email at: asthme.grossesse@sympatico.ca

For information pertaining to your rights as a participant in this research project, you may contact the general management of the *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal* at (514) 338-2222, extension 3581.

Questionnaire



Asthme et grossesse

By completing this questionnaire, you have agreed to participate in our study. Thank you!

In this questionnaire, we would like you to provide information regarding one of your children and the pregnancy leading to his/her birth. The birth year of the child is specified at the top of the following page.

This questionnaire should not take more than 25 minutes to complete.

A financial compensation in the amount of \$10 will be sent to you upon reception of the completed questionnaire.

If you have any questions, please contact us by calling us at (514) 343-6111, extension 1-3199 or by way of email at asthme.grossesse@sympatico.ca

All the information that is required in this questionnaire pertains to the pregnancy that led to the birth of your child **born in** and the first years of his/her life. Please answer the questions in relation to the specified time periods.

- 1) Surname: _____ Your given name: _____
- 2) What is your child's date of birth? _____ / _____ / _____
Day Month Year
- 3) What is your child's gender? male female
- 4) How many pregnancies of more than 20 weeks have you undergone prior to this pregnancy? _____
- 5) Has your child always lived with you until age _____ ?
- Yes please proceed to question 6 No Please answer questions 5a and 5b
- 5a) How old was your child when he/she stopped living with you on a continuous basis? _____
- 5b) Since that age, approximately how many days a month has he/she lived with you?
_____ days/month

- HEALTH -

- 6) What was your birth weight? _____ lbs kg
- 7) How much did you weigh prior to this pregnancy? _____ lbs kg
- 8) How much weight did you put on during this pregnancy? _____ lbs kg
- 9) How tall are you? _____

10) Has your physician ever diagnosed you with asthma?

Yes Please answer questions 10a to 10d No Please proceed to question 11

10a) How old were you when a physician initially diagnosed you with asthma? _____

10b) Since then, has your asthma stopped?

Yes How old were you when your asthma stopped? _____

No

10c) If you were asthmatic during this pregnancy, do you feel that your asthma was well controlled...

... during this pregnancy?

Yes No Cannot recall

... during the year prior to this pregnancy?

Yes No Cannot recall

10d) During this pregnancy, because of your respiratory symptoms ...

... did you wake up at night?

Yes No Cannot recall

... did you have a dry cough?

Yes No Cannot recall

... did you experience any wheezing or chest tightness?

Yes No Cannot recall

11) Has your physician ever diagnosed you with...

Please answer by « yes » (Y) or « no » (N) for each time period

	From your birth to your pregnancy	During your pregnancy
... migraines		
... allergic rhinitis (sneezing, runny nose, nasal congestion with no underlying illness like a cold or a flu)		
... eczema (red marks or spots on the skin which are itchy and appear & disappear)		
... hay fever		
... other allergies to pollen		
... allergies to animals		
... allergies to dust or house dust mites		
... food allergies		
... other allergies		

If you have answered « yes » to « other allergies », please specify the type of allergies :

12) Has a physician ever said that ...

Please answer by « yes » (Y) or « no » (N) or « cannot recall » (C)

	asthma	allergic rhinitis (sneezing, runny nose, nasal congestion with no underlying illness like a cold or a flu)	eczema (red marks or spots on the skin which are itchy and appear & disappear)	hay fever	other allergies
... the child's father had:					
... another child that you have given birth to had:					

13) Prior to this pregnancy, have you ever given birth to a premature baby (less than 37 weeks completed in your pregnancy)?

Yes How many premature births have you delivered prior to this pregnancy? ____

No

14) Prior to this pregnancy, have you ever given birth to at least one baby of low birth weight at delivery (less than 2,5 kilograms or 5,5 pounds)?

Yes How many low birth weight babies have you delivered prior to this pregnancy? ____

No

- LIFESTYLE -

15) Have you ever smoked cigarettes?

Yes Please answer questions 15a to 15f

No Please proceed to question 16

15a) During the first 3 months of this pregnancy, did you smoke cigarettes?

Yes How much did you smoke?

Daily → About how many cigarettes a day? ____ cigarettes/day

Weekly → About how many cigarettes a week? ____ cigarettes/week

Occasionally → About how many cigarettes a month? ____ cigarettes/month

No

15b) From the 4th month until the end of this pregnancy, did you smoke cigarettes?

Yes How much did you smoke?

Daily → About how many cigarettes a day? ____ cigarettes/day

Weekly → About how many cigarettes a week? ____ cigarettes/week

Occasionally → About how many cigarettes a month? ____ cigarettes/month

No

15c) Have you stopped smoking during this pregnancy ?

Yes At which month of this pregnancy did you stop smoking ? _____ months

For how many months did you stop smoking ? _____ months

No

15d) When your child was less than one year old, did you smoke cigarettes?

Yes How much did you smoke?

Daily → About how many cigarettes a day? ____ cigarettes/day

Weekly → About how many cigarettes a week? ____ cigarettes/week

Occasionally → About how many cigarettes a month? ____ cigarettes/month

No

15e) When your child was between the ages of one and four, did you smoke cigarettes?

Yes How much did you smoke?

Daily → About how many cigarettes a day? ____ cigarettes/day

Weekly → About how many cigarettes a week? ____ cigarettes/week

Occasionally → About how many cigarettes a month? ____ cigarettes/month

No

15f) When your child was between the ages of five and ten, did you smoke cigarettes?

Yes How much did you smoke?

Daily → About how many cigarettes a day? ____ cigarettes/day

Weekly → About how many cigarettes a week? ____ cigarettes/week

Occasionally → About how many cigarettes a month? ____ cigarettes/month

No

16) During this pregnancy and after the birth of your child, did your **spouse** smoke cigarettes?

Yes Please complete the following table No Please proceed to question 17

Please write approximately how many cigarettes he smoked a day

	In your residence during the pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
Spouse:				

17) During this pregnancy and after the birth of your child, were there **people that lived with you or your child** (other than you or your spouse) who smoked cigarettes?

Yes Please complete the following table No Please proceed to question 18

Please provide an answer for each time period and place of residence by using one of the following available selections:

- 0 – nobody smoked
- 1 – occasionally
- 2 – every week
- 3 – every day (10 cigarettes a day or less)
- 4 – every day (more than 10 cigarettes a day)
- C – cannot recall

	In your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
Person 1:				
Person 2:				
Person 3:				

18) During this pregnancy, did you consume any **alcohol**?

Yes Please answer questions **18a** and **18b**

No Please proceed to question **19**

Cannot recall Please proceed to question **19**

18a) For each identified time period, please indicate the mean number of drinks taken.
 (a drink is defined as : a bottle of regular beer "12 ounces or 360 ml", a glass of wine "5 ounces or 150 ml", or a glass of spirits "1.5 ounces or 45 ml")

	During the first 3 months of this pregnancy	From the 4th month until the end of this pregnancy
Please indicate for each period the mean number of drinks taken per week		

18b) Did you stop consuming alcohol during this pregnancy?

Yes At which month of this pregnancy did you stop having a drink ? _____ month

For how many months did you stop having a drink? _____ months

No

19) During this pregnancy, did you **smoke any drugs** (for example, marijuana « weed », hashish « hash », crack-cocaine « coke », etc...)?

Yes Please complete the following table

No Please proceed to question **20**

Cannot recall Please proceed to question **20**

	Please indicate the average number of times per month that you smoked
Marijuana (weed, hash)	
Cocaine (coke)	
Other → specify:	

- ENVIRONMENT -

- 20) What was the **name** of town and what was the **postal code** of the place where you lived at the time of the delivery?

Name of the town: _____

Postal code: _____

- 21) In the following table, please indicate the places where your child has lived from the moment when he/she was born (names of the **towns** and **postal codes**).

Name of the town	Postal code	Indicate the from & to ages of your child when he/she lived in this town
Example: Montreal	H3C 3J7	From <u>2 months</u> to <u>3 years</u> .
		From _____ to _____
		From _____ to _____
		From _____ to _____
		From _____ to _____

- 22) How many people were living with you during this pregnancy?

Please indicate the number of people

	During this pregnancy
Number of children	
Spouse	
Number of other adults	

- 23) For each time period, how many people, other than yourself and your child, lived with your child during the identified time periods?

Please indicate the number of people

	When your child was:		
	Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
Number of children			
Spouse			
Number of other adults			

- 24) For each identified time period, checkmark (✓) the place of residence during this pregnancy as well as the main residence of your child.

(Please use only one checkmark per column)

	Your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
On a farm with farm animals				
In the country or on a farm without any farm animals				
In a village				
In a small town				
In a large town				

- 25) For each identified time period, checkmark (✓) the distance, based upon a bird's eye view (straight line), between the indicated place of residence and the closest highway or main road.

(Please use only one checkmark per column)

	Your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
Less than 0,5 kilometer				
Between 0,5 and 1 kilometer				
More than 1 kilometer				
I do not know				

- 26) For each time period and indicated place of residence, checkmark (✓) the **type of heating system that was most used**.

(There can be more than one checkmark per column)

	Your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
Electrical heating				
Gas heating				
Oil heating				
Wood or slow combustion heating				
I do not know				

- 27) For each time period and indicated place of residence, was there a **fireplace** ?

(Please checkmark the appropriate answers, there can be more than one checkmark per column)

	Your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
None				
Wood burning				
Gas				
I do not know				

- 28) For each time period and indicated place of residence, was there **at least one room with wall-to-wall carpeting** ?

(Please checkmark the appropriate answers, there can be more than one checkmark per column)

	Your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
No carpeting				
Carpeting in your bedroom				
Carpeting in your child's bedroom				
Carpeting in other rooms where your child went often				
Carpeting in other rooms where your child went rarely				
I do not know				

29) For each time period and indicated place of residence, was there any mold (black stains due to humidity on the walls, the ceilings, and around the windows) elsewhere than in the bathroom ?

(Please checkmark the appropriate answers, there can be more than one checkmark per column)

	Your residence during this pregnancy	Your child's main residence when he/she was:		
		Less than a year old	From ages 1 to 4	From ages 5 to 10
No mold				
Mold in the bedroom				
Mold in your child's bedroom				
Mold in other rooms where your child went often				
Mold in other rooms where your child went rarely				
I do not know				

30) Has your child frequented a daycare center ?

Yes Please answer questions 30a to 30c

No Please proceed to question 31

30a) Starting at what age? _____

30b) Most of the time, did he/she frequent it on a full-time basis?

Yes

No

30c) Has your child stopped going there?

Yes At what age? _____

No

31) Have you been in contact with animals (birds, cats, dogs, etc) in your place of residence during this pregnancy ?

Yes Please complete the following table

No Please proceed to question 32

Cannot recall Please proceed to question 32

What kind of animal?	For how many months during this pregnancy?
Example: bird	5 months

32) Has your child been in contact with animals (birds, cats, dogs, etc) in his/her main place of residence or in a daycare center ?

Yes Please complete the following table

No Please proceed to question 33

Cannot recall Please proceed to question 33

What kind of animal?	Indicate the from & to ages of your child when he/she was in contact with this animal
Example: bird	From <u>2 months</u> to <u>5 years</u>
	From _____ to _____
	From _____ to _____
	From _____ to _____

- CHILD -

33) Was your child breastfed?

Yes For how long? _____ months

No

34) Has a physician ever diagnosed your child with **asthma** ?

Yes Please answer questions 34a and 34b No Please proceed to question 35

34a) How old was your child when a physician first diagnosed him/her with asthma? ____

34b) Has your child's asthma stopped since then?

Yes How old was your child when the asthma stopped? ____

No

35) Has a physician ever diagnosed your child with **allergic rhinitis** ?

(The symptoms associated with allergic rhinitis include sneezing, runny nose or nasal congestion with no underlying illness such as a cold or influenza)

Yes Please answer questions 35a and 35b No Please proceed to question 36

35a) How old was your child when a physician first diagnosed him/her with allergic rhinitis? ____

35b) Has your child's allergic rhinitis stopped since then?

Yes How old was your child when the allergic rhinitis stopped? ____

No

36) Has a physician ever diagnosed your child with **eczema**?

(The symptoms associated with eczema include red marks or spots on the skin which are itchy and appear & disappear)

Yes Please answer questions 36a and 36b No Please proceed to question 37

36a) How old was your child when a physician first diagnosed him/her with eczema? ____

36b) Has your child's eczema stopped since then?

Yes How old was your child when the eczema stopped? ____

No

37) Has a physician ever diagnosed your child with allergies?

Yes Please answer questions **37a** and **37b**

No Please proceed to question **38**

37a) Did your child have any food-related allergies?

Yes Please specify your child's age when it was first diagnosed: _____

Please identify the types of food to which your child is allergic: _____

No

37b) Did your child have other allergies?

Yes Please specify your child's age when they were first diagnosed: _____

Please identify the types of allergies: _____

No

38) Has a physician ever diagnosed your child with...

		If Yes, please specify the age of your child when it was first diagnosed:
... migraines?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	_____
... motion sickness?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	_____
... bronchitis or bronchiolitis?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	_____
... chest wheezing? (wheezing in the lungs)	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	_____
... pneumonia?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	_____

39) Did your child receive any oxygen at birth or in the following month (by means of intubation, bag, nasal tube or other means)?

Yes Please answer question **39a**

No Please proceed to question **40**

39a) Was it for more than 24 hours?

Yes

No

Cannot recall

- ADDITIONAL INFORMATION -

40) What was the highest level of education you had achieved when you delivered this child?

Grade school Secondary 3 Secondary 5 College
(CEGEP) University

Other Please specify: _____

41) What was your gross family income (before taxes) for the year when you delivered this child?

- \$18 000 and less a year
- \$18 001 - \$30 000 a year
- \$30 001 - \$46 000 a year
- \$46 001 - \$67 000 a year
- \$67 001 and more a year

Thank you for having completed this questionnaire!

Please return the questionnaire in the pre-addressed and postage-paid envelope that was supplied with this package.

We will be sending you a financial compensation in the amount of \$10 upon receiving the completed questionnaire.

In order to allow us to contact you, if we must validate some information, could you please provide us with your telephone number? This information, as in the case of all information related to you, will be treated with the utmost confidentiality.

Telephone number: (_____) _____
Area code

Daytime
Evenings

Comments: _____

Carte postale de rappel – Recto

Université 
de Montréal

Lucie Blais - Professeur agrégé
Université de Montréal - Pharmacie
C.P. 6128 Succursale Centre-Ville
Montréal QC H3C 3J7

Champs
Champs
Champs
Champs
Champs



*Asthme et
grossesse*

Carte postale de rappel – Verso

Miss, Mrs,

We recently sent to you a questionnaire pertaining to your pregnancy and the period of time following the birth of one of your children. If you have returned the completed questionnaire to us, we thank you and you should soon receive the financial compensation.

If you have not yet completed the questionnaire, we would like to request that you complete and return it to us as soon as practicable. If you wish to receive another copy of the questionnaire or its French version, or if you have any questions, please do not hesitate to contact us at the following coordinates:



By email at asthme.grossesse@sympatico.ca



By telephone with Karine Chouinard at ([REDACTED])

As soon as we receive your completed questionnaire, we shall send you a financial compensation in the amount of \$10.

Thank you very much for your participation and hope to hear from you soon.

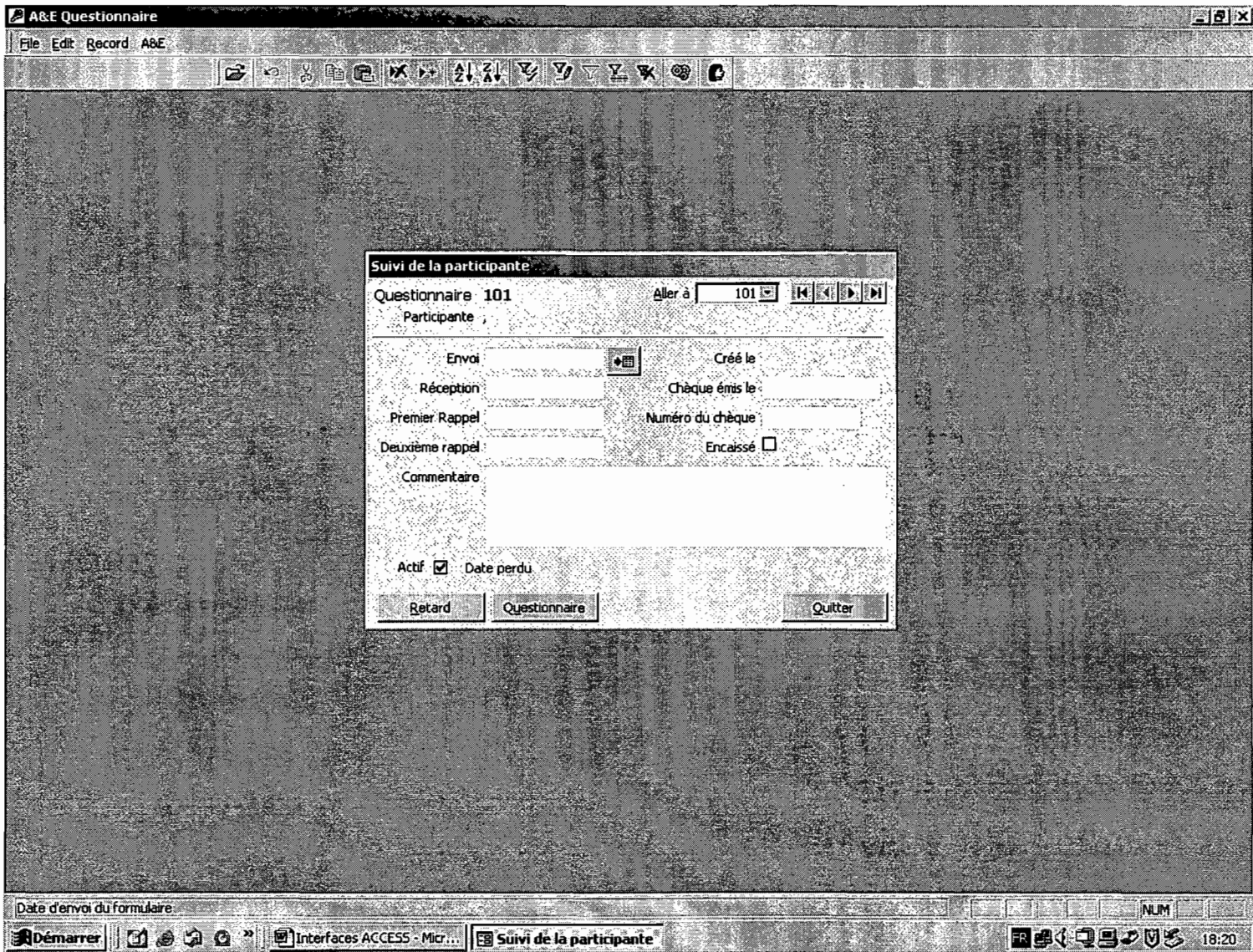
Lucie Blais, PhD
Associate Professor

Faranak Firoozi
Research Coordinator

Marie-Josée Martel
Research Coordinator

ANNEXE 3

Interfaces utilisées pour l'entrée des données obtenues par questionnaire (logiciel Microsoft ACCESS)



A&E Questionnaire

File Edit Record A&E

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent

Numéro d'identification 101 Âge de l'enfant 0 Quitter

Général | A-Santé 1 | A-Santé 2 | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 2 Date de naissance de l'enfant ?

Question 3 Le sexe de votre enfant ?

Question 4 Combien de grossesses de plus de 20 semaines ?

Question 5

L'enfant a toujours habité avec la mère ?

Question 5a À quel âge a-t-il arrêté d'habiter avec vous ?

Question 5b Depuis cet âge, combien de jours par mois habite-t-il avec vous ?

Q2) Quelle est la date de naissance de votre enfant ?

Démarrer | Interfaces ACCESS - Mic... | Suivi de la participante | A&E - Questionnaire (der... | 18:12

A&E Questionnaire [F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification 101 Âge de l'enfant 0 Quitter

Général A-Santé 1 A-Santé 2 B-Habitudes 1 B-Habitudes 2 C-Environnement 1 C-Environnement 2 C-Environnement 3 D-Enfant E-Renseignements

Question 6 Poids à votre naissance ? (lbs)

Question 7 Poids AVANT votre gr. ? (lbs)

Question 8 Poids pris PENDANT gr. ? (lbs)

Question 9 Combien mesurez-vous ? (cm)

Question 10 Médecin vous a parlé d'asthme dans votre cas?

Question 10a Quel âge aviez-vous ? (ans)

Question 10b Avez-vous arrêté ?
À quel âge ? (ans)

Question 10c Maîtrisé pendant la grossesse ?
Maîtrisé avant la grossesse ?

Question 10d Éveillée durant la nuit ?
Avez-vous de la toux sèche ?
Sifflements dans la poitrine ?

Question 11 Un médecin vous a-t-il parlé que vous aviez ...

	Avant la grossesse	Pendant celle-ci
Des migraines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une rhinite allergique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De l'eczéma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le rhume des foies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergies au pollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergies aux animaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergies aux acariens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allergies alimentaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres allergies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ce tableau est présentement inactif parce qu'aucune option dans 'Autres allergies' de la question 11 n'est activée.

Q6) A votre naissance quel était votre poids? FILT NUM

Démarrer Interfaces ACCESS - Mic... Suivi de la participante A&E - Questionnaire (...) 18:17

A&E Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification **101** Âge de l'enfant **0** **Quitter**

Général | A-Santé 1 | **A-Santé 2** | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 12
Un médecin vous a-t'il déjà dit que ...

	Asthme	Rhinite	Eczéma	Rhume	Autres all.
Père avant:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfant avant:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 13
Avez-vous accouché d'un bébé prématuré ?
Combien d'enfants prématurés avant ?

Question 14
Avez-vous accouché d'un bébé de petit poids ?
Combien d'enfants de petit poids avant ?

Q12) Est-ce qu'un médecin a déjà dit au PÈRE de votre enfant qu'il avait de l'ASTHME ? FILT: NUM

Démarrer | Interfaces ACCESS - Mic... | Suivi de la participante | A&E - Questionnaire (...)

18:17

A&E Questionnaire

File Edit Record A&E

A&E - Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification 101 Âge de l'enfant 0 Quitter

Général | A-Santé 1 | A-Santé 2 | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 15
Avez-vous déjà fumé la cigarette ?

Question 15a
Pendant les 3 premiers mois de cette grossesse ?

A quelle fréquence ? Combien ?

A tous les jours

A chaque semaine

A l'occasion

Question 15b
A partir du 4ième mois à la fin de cette grossesse ?

A quelle fréquence ? Combien ?

A tous les jours

A chaque semaine

A l'occasion

Question 15c
Arrête de fumer pendant cette grossesse ?

A partir du mois de

Pour combien de mois ?

Question 15d
Lorsque l'enfant avait moins d'un an ?

A quelle fréquence ? Combien ?

A tous les jours

A chaque semaine

A l'occasion

Question 15e
Lorsque l'enfant avait de un à quatre ans ?

A quelle fréquence ? Combien ?

A tous les jours

A chaque semaine

A l'occasion

Question 15f
Lorsque l'enfant avait de cinq à dix ans ?

A quelle fréquence ? Combien ?

A tous les jours

A chaque semaine

A l'occasion

Question 16
Est-ce que votre conjoint fumait la cigarette ?

Pendant la grossesse

> 1 an [1 - 4] [5 - 10]

per jour.

Question 17
Des personnes qui habitaient avec votre enfant fumaient la cigarette ?

Ce tableau est présentement inactif parce que la question 17 n'est pas activée.

Q15) Avez-vous déjà fumé la cigarette ? FILT NUM

Démarrer Interfaces ACCESS - Mic... Suivi de la participante A&E - Questionnaire (...) 18:17

A&E Questionnaire

File Edit Record A&E

A&E - Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification 101 Âge de l'enfant 0 Quitter

Général | A-Santé 1 | A-Santé 2 | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 18
 Consommé des produits alcoolisés ?

Question 18a

	Lors des 3 prem. mois de votre grossesse.	Du 4ième mois à la fin de votre grossesse.
Inscrivez le nombre de consommations.	<input type="text"/> / semaine	<input type="text"/> / semaine

Question 18b Avez-vous arrêté de consommer de l'alcool ?

A quel mois avez-vous arrêté ?

Pendant combien de mois ?

Question 19
 Avez-vous fumé des drogues ?

Ce tableau est présentement inactif parce que la question 19 n'est pas activée.

Q18) Pendant la grossesse, avez-vous consommé des produits alcoolisés ? FILT NUM

Démarrer | Interfaces ACCESS - Mic... | Suivi de la participante | A&E - Questionnaire (...)

18:17

A&E Questionnaire [F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification 101 Âge de l'enfant 0 Quitter

Général | A-Santé 1 | A-Santé 2 | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 20
Ville où vous habitez à l'accouchement ?
Code postal du lieu où vous habitez ?

Question 22
Personnes habitant avec vous pendant votre grossesse ?
Combien d'enfants De conjoints D'autres adultes

Question 21
Lieux où votre enfant a habité depuis sa naissance
Remplissez les lieux: [Ctrl]+[Tab] pour sortir, [Ctrl]+[-] effacer enr.
Ville Code postal De À

Question 23
Personnes habitant avec votre enfant lorsqu'il avait ...

	< 1 an	[1 - 4]	[5 - 10]
Enfants	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Conjoint	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres adultes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Question 24
Cochez votre lieu de résidence et celui de l'enfant.

	Pendant	< 1 an	[1 - 4]	[5 - 10]
Ferme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Campagne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Village	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petite ville	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grande ville	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 25
Cochez la distance la plus courte avec une autoroute ou trafic intense.

	Pendant	< 1 an	[1 - 4]	[5 - 10]
< 0,5 Km	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
> 0,5 et < 1,0 Km	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
> 1,0 Km	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne sais pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q20) Quel était le nom de la ville où vous habitez au moment de votre accouchement ? FILT NUM

Démarrer Interfaces ACCESS - Mic... Suivi de la participante A&E - Questionnaire (...) 18:18

A&E Questionnaire [Fichier] [Édition] [Record] [A&E]

A&E - Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification **101** Âge de l'enfant **0** **Quitter**

Général | A-Santé 1 | A-Santé 2 | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 26
Système de **chauffage** pour chaque période. Utiliser E, G, H, B ou S.
Cochez les cases [Ctrl]+[Tab] pour sortir, [Ctrl]+[-] effacer enr.
0 sur 5 Pendant < 1 an [1 - 4] [5 - 10]

Question 28
Spécifier le type de **tapis** pour chaque période. Utiliser A, M, E, +, - ou S.
Cochez les cases [Ctrl]+[Tab] pour sortir, [Ctrl]+[-] effacer enr.
0 sur 6 Pendant < 1 an [1 - 4] [5 - 10]

Question 27
Spécifier le type de **foyer** pour chaque période. Utiliser A, B, G ou S.
Cochez les cases [Ctrl]+[Tab] pour sortir, [Ctrl]+[-] effacer enr.
0 sur 4 Pendant < 1 an [1 - 4] [5 - 10]

Question 29
Spécifier le type de **moissure** pour chaque période. Utiliser A, M, E, +, - ou S.
Cochez les cases [Ctrl]+[Tab] pour sortir, [Ctrl]+[-] effacer enr.
0 sur 6 Pendant < 1 an [1 - 4] [5 - 10]

Q26) Sélectionnez le type de chauffage

Demarrer [Navigation] Interfaces ACCESS - Mic... Suivi de la participante A&E - Questionnaire (...) 18:18

AEQ - Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent

Numero d'identification 101 Age de l'enfant 0

Quitter

Général A-Santé 1 A-Santé 2 B-Habitudes 1 B-Habitudes 2 C-Environnement 1 C-Environnement 2 D-Enfant E-Renseignements

Question 30 L'enfant a-t'il fréquenté un CPE ou une garderie ?

Question 30a A partir de quel âge ?

Question 30b Y'allait-il a temps plein ?

Question 30c A-t'il cessé d'aller à la garderie ?

A quel âge ?

Question 31 Mère en contact avec des amicaux pendant sa grossesse ?

Question 32 Enfant en contact avec des amicaux dans son lieu de résidence ?

Ce tableau est présentement inactif parce que la question 31 n'est pas activée.

Ce tableau est présentement inactif parce que la question 32 n'est pas activée.

Est-ce que votre enfant a fréquenté une garderie ou un centre de la petite enfance ?

AEQ Questionnaire

Fichier Édit Record ABC

AEQ - Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

Interlaces ACCESS - Mgr... Suivi de la participante

AEQ - Questionnaire (...)

Demarrer

18:18

A&E Questionnaire

File Edit Record A&E

A&E - Questionnaire (dernière mise-à-jour : 12-avril-2006)

[F3] Prochain onglet [Maj]+[F3] Onglet précédent Numéro d'identification 101 Âge de l'enfant 0 Quitter

Général | A-Santé 1 | **A-Santé 2** | B-Habitudes 1 | B-Habitudes 2 | C-Environnement 1 | C-Environnement 2 | C-Environnement 3 | D-Enfant | E-Renseignements

Question 33
Votre enfant a-t'il été allaité?
Pendant combien de mois?

Question 34
Médecin vous a parlé de l'asthme de votre enfant?

Question 34a Quel âge avait-il?

Question 34b A-t'il arrêté? A quel âge?

Question 35
Médecin vous a parlé de la rhinite de votre enfant?

Question 35a Quel âge avait-il?

Question 35b A-t'il arrêté? A quel âge?

Question 36
Médecin vous a parlé de l'eczéma de votre enfant?

Question 36a Quel âge avait-il?

Question 36b A-t'il arrêté? A quel âge?

Question 37 [Ctrl]+[Tab] pour sortir, [Ctrl]+[-] effacer enr.
Médecin vous a parlé des allergies de votre enfant?

Question 37a Alimentaire?
À quel âge?

Question 37b Autres?
À quel âge?

Ce tableau est présentement inactif parce que la question 37a n'est pas activée.

Question 38
Un médecin vous a-t'il dit que votre enfant avait ...

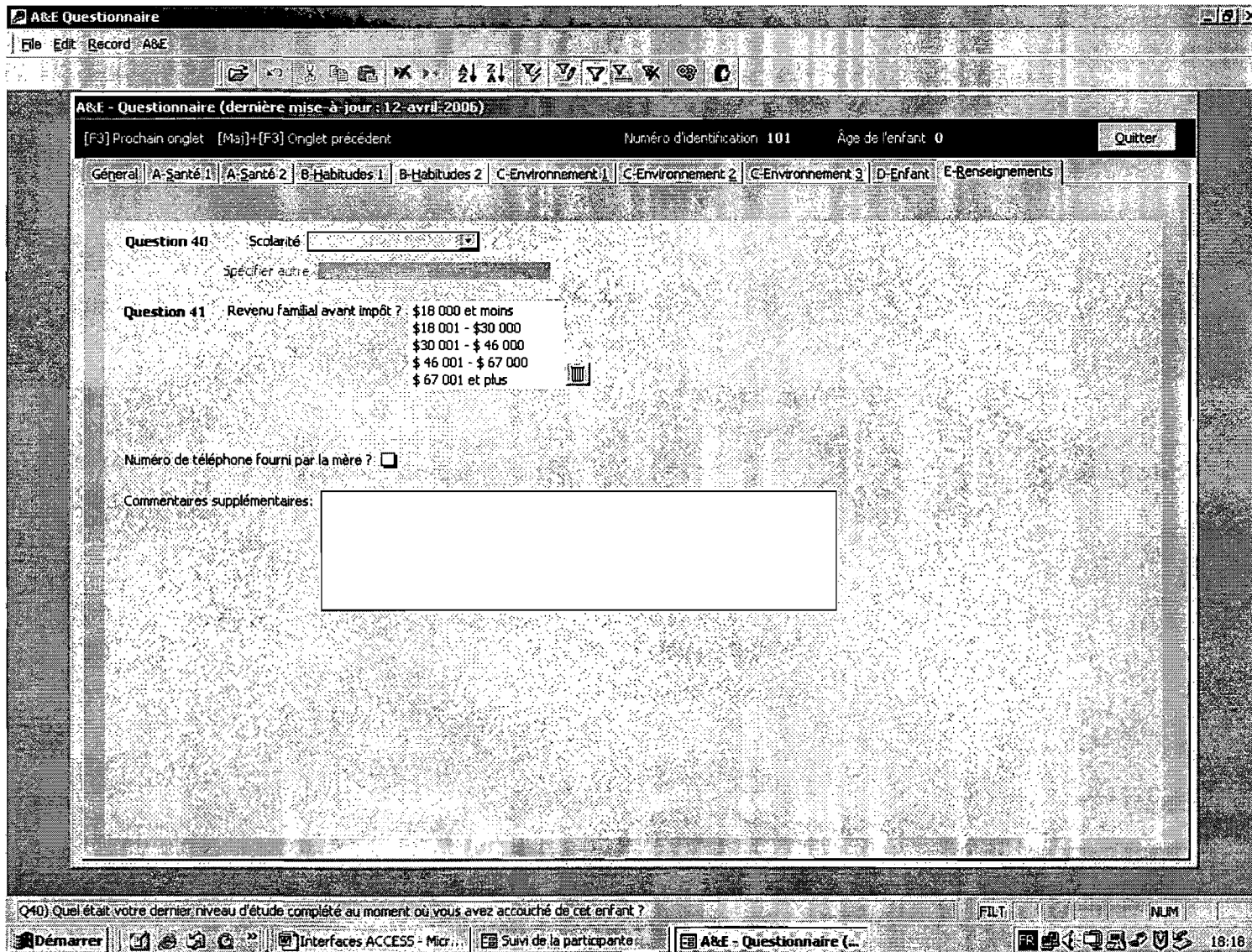
	Spécifiez l'âge	
Des migraines	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Le mal des transports	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Une bronchite ou bronchiolite	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Des sifflements dans la poitrine	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Une pneumonie	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Question 39
Enfant a reçu de l'oxygène à la naissance?
Pendant plus de 24 heures?

Q33) Est-ce que votre enfant a été allaité (nourri au sein)?

FILT NUM

Démarrer Interfaces ACCESS - Mic ... Suivi de la participante A&E - Questionnaire (L) 18:18



ANNEXE 4

Diagnostic patterns of atopic conditions in children: Administrative health databases study from Quebec

Martel MJ, Malo JL, Rey E, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A, Blais L.

Poster présenté à :

- International Society for Pharmacoepidemiology, Québec, Août 2007
- Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research, Boston (US), Juin 2007
- American Thoracic Society, San Francisco (US), Mai 2007



Background

- The atopic march is described as the manifestation of atopy which may typically start with the diagnosis of atopic dermatitis, followed by allergic rhinitis and/or asthma.
- It has been recently suggested that atopic dermatitis may not be a fundamental first-step to the expression of atopy and could rather have its own phenotype.
- Thus, the sequence in which diagnoses are established by physicians can give useful information on the atopic march.

Objective

To describe transition patterns of medical diagnoses of atopic conditions (atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma) in a birth cohort of children of up to 10 years old, born to asthmatic and non-asthmatic women.

Methods

- Study design:** cohort study.
- Setting:** 3 interlinked administrative health databases of Quebec: RAMQ (prescribed medications and medical services claims), MED-ÉCHO (hospitalizations) and Birth and Death Registry.
- Cohort:** 26 265 singletons born between 1990 and 2002. (children of 8 226 asthmatic and 18 039 non-asthmatic mothers)
- Follow-up:** children were followed from birth up to their 10th birthday or December 31, 2002, whichever occurred first.
- Outcomes:** ICD-9 codes for atopic dermatitis (D - ICD-9 : 691), allergic rhinitis (R - ICD-9 : 477) and asthma (A - ICD-9 : 493), were identified. Absence of diagnosis was also documented (ND).
- Analyses:** 4 analyses were conducted within the cohort where diagnostic patterns were compared at ages 2 (n=16 621), 5 (n=6 845), 8 (n=2 869) and 10 (n=1 082), according to maternal asthma status during pregnancy.

Results

Figure 1 - Diagnostic patterns of atopic conditions at 2 years of follow-up among children of asthmatic and non-asthmatic mothers.



Figure 2 - Diagnostic patterns of atopic conditions at 5 years of follow-up among children of asthmatic and non-asthmatic mothers.

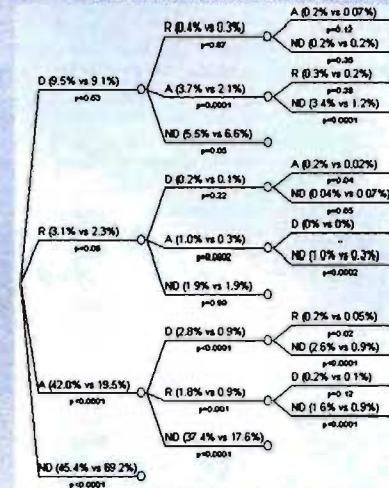
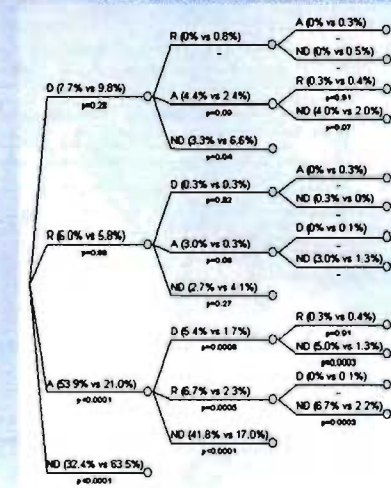


Figure 3 - Diagnostic patterns of atopic conditions at 10 years of follow-up among children of asthmatic and non-asthmatic mothers.



Discussion

- At ages 2, 5, 8 and 10, children of asthmatic mothers received significantly more physician diagnoses of atopic conditions than children of non-asthmatic mothers.
- In all cohorts, few children (< 2%) had all 3 diagnoses.
- However, it is likely that only most severe cases of atopic dermatitis and allergic rhinitis are recorded in the databases.
- Among children with both atopic dermatitis and allergic rhinitis and/or asthma, atopic dermatitis predated allergic rhinitis and/or asthma more frequently in children of non-asthmatic women.
- Asthma was the most common first diagnosis and is recorded by physicians very early in life among children of both asthmatic and non-asthmatic women.

Conclusion

- As atopy is known to “run in families”, a diagnosis of atopic condition, but especially asthma, could be recorded more quickly in the databases for children of asthmatic mothers.
- Based on medical diagnoses recorded by physicians, this study provides some evidence of the atopic march, but more predominantly among children of non-asthmatic mothers.