

Les patient-reported outcome measures (PROMs) dans l'asthme chez l'adulte : De leur usage en recherche à leur usage en pratique clinique

Des outils au service de l'engagement du patient dans ses soins



Patient-reported outcome measures (PROMs) in adult asthma: From their use in research to their use in clinical practice

Tools that contribute to patient engagement in their care

Gilles LOUIS

Promoteurs :

Pr. Michèle Guillaume

Pr. Benoît Pétré

Membres du Jury :

Pr. Anne-Françoise Donneau

Pr. Florence Schleich

Pr. Rémi Gagnayre

Pr. Eric Van Ganse

Pr. Alain Michils

Remerciements

Remerciements

La réalisation de cette thèse n'aurait pu aboutir sans l'implication et la collaboration de plusieurs personnes que je tiens à remercier chaleureusement dans les quelques lignes qui suivent.

Tout d'abord, je tiens à remercier mes deux promoteurs de thèse, le Professeur Michèle Guillaume et le Professeur Benoit Pétré, sans qui ce travail de longue haleine n'aurait pas vu le jour. Je tiens à remercier sincèrement le Pr. Michèle Guillaume de m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail de thèse, mais également d'avoir cru en moi, même dans les moments les plus difficiles de cette longue épreuve qu'est le doctorat. Votre soutien permanent était encourageant et stimulant intellectuellement parlant. Ensuite, je tiens à remercier du fond du cœur le Professeur Benoit Pétré. Je le remercie d'avoir cru en moi, je le remercie pour ses conseils avisés, pour sa disponibilité et sa grande réactivité nonobstant son agenda souvent « overbooké ». Son accompagnement et ses commentaires pertinents ont sans nul doute facilité l'aboutissement de ce travail. Que ce soit pour la rédaction des articles ou du manuscrit de thèse, ses commentaires d'une exhaustivité exemplaire exprimaient souvent une gradation de la qualité du contenu que j'ai fini par comprendre et intérioriser au fil de mon parcours. « Salut Gilles, merci pour ce document, j'ai lu ton document, voici mes commentaires (plus longs que mon document) » me faisait comprendre qu'il y avait du pain sur la planche. « Salut Gilles, merci pour ton document, il y a vraiment de bonnes idées, MAIS... » me faisait comprendre que j'avais progressé, mais qu'il fallait encore fournir du travail. « Salut Gilles, BRAVO, voici mes quelques commentaires mineurs, on touche au but » me faisait comprendre que le travail était de qualité et que sa fin était désormais tributaire de quelques aménagements superficiels. Encore merci pour ton accompagnement de qualité 5 étoiles, d'après mon retour d'expérience personnelle (PREM).

Ensuite, je tiens à remercier les membres de mon comité d'accompagnement, le Professeur Anne-Françoise Donneau, le Professeur Florence Schleich et le Professeur Rémi Gagnayre. Un grand merci au Professeur Donneau pour son suivi statistique et ses avis judicieux. Je tiens à remercier le Professeur Schleich pour son implication et ses précieux avis de clinicienne dans la réalisation des différentes études quantitatives menées à partir de la base de données de la clinique de l'asthme du CHU de Liège. Je tiens également à remercier le Professeur Gagnayre pour sa participation aux différentes réunions de comité de thèse et pour ses commentaires pertinents qui ont contribué à nourrir ma réflexion. Je tiens également à exprimer ma gratitude envers les membres extérieurs du Jury, le

Professeur Eric Van Ganse et le Professeur Alain Michils, pour l'intérêt manifesté à ce travail en acceptant de l'évaluer.

Je tiens aussi à remercier sincèrement Monique Henket, la *data manager* de la clinique de l'asthme, pour son aide dans mon initiation à cette mine d'or qu'est la base de données de vie réelle de la clinique de l'asthme. Encore merci pour ton aide dans l'extraction des données utiles à la réalisation de mes études. Un énorme merci à Haleh Nekoe Zahrei pour son accompagnement précieux dans la réalisation des différentes analyses statistiques réalisées au cours de cette thèse. Even if some of your mathematical explanations seemed obscure sometimes, they clearly helped me in the various statistical analyses I performed. Thank you for everything! Je tiens également à remercier le Pr. Jean Bousquet et le Pr. Bernardo Sousa-Pinto pour les discussions stimulantes sur la valeur des PROMs en médecine.

Je tiens à remercier mes différents collègues de travail. Aude, Axelle, Bernard, Delphine, Marine et Nathan, le partage de vos orientations de recherche diverses et variées ont permis de questionner certains de mes travaux et ont contribué à les nourrir. Je tiens à remercier sincèrement mes deux collègues de bureau Aude et Delphine pour votre soutien et votre bonne humeur. Un grand merci à Delphine pour tous les moments partagés et plus particulièrement les repas de midi souvent sources d'évasion et de courte déconnexion professionnelle. Je tiens à remercier Nicolas, l'acteur derrière la réalisation de cette magnifique mise en page. Je remercie également Pierre-Louis pour la relecture du manuscrit.

Je tiens à remercier mes différents amis qui m'ont permis des moments de ressourcement importants notamment ceux passés autour d'un bon verre ou en tribune, et encore plus ceux passés en tribune (T4) du Standard avec un, deux, trois, quatre... verres.

Je tiens à remercier les différents membres de ma famille. Tout d'abord, merci à mes parents et particulièrement à mon père de m'avoir éclairé par ses connaissances très pointues dans le domaine des maladies respiratoires chroniques. Même si ça ennuyait Tersia, les cours improvisés sur l'asthme chaque dimanche soir ont contribué à faire de moi, asthmatique léger intermittent, un « patient expert » de ma maladie. Merci pour le temps consacré à la relecture des différents travaux réalisés. Maman, merci à toi, pour ta zénitude communicationnelle. Ta joie de vivre exacerbée couplée à ton soutien sans faille tout au long de ce parcours de thèse m'ont aidé à ne jamais abandonner. Coco, Seb et Franci, merci à vous la fratrie Louis pour tous les agréables moments passés et à venir, souvent source de réconfort.

Enfin, la meilleure pour la fin, merci à ma femme Tersia. Merci de m'avoir soutenu tout au long de cette longue épreuve que constitue la thèse de doctorat. Merci d'avoir cru en moi,

surtout dans les moments les plus difficiles de l'épreuve. Tu as été, pour moi, une véritable source d'inspiration tout au long du processus, telle une muse de la mythologie grecque. Enfin, merci d'avoir compris l'importance que représentait une défense de Thèse en acceptant même de déplacer les jours de vacances pourtant programmés fin juin 2023. Bref, MERCI d'être à mes côtés depuis 11 ans désormais.

Résumé

Introduction

L'asthme, une maladie respiratoire chronique, représente un problème de santé publique majeur qui touche environ 358 millions de personnes dans le monde et environ 8% de la population en Europe. Nonobstant la contribution du programme international *Global Initiative for Asthma* (GINA), au cours des trois dernières décennies, dans l'amélioration des connaissances sur la maladie et sa prise en charge, force est de constater la persistance de deux problématiques de santé publique prioritaires liées à l'asthme chez l'adulte : (1) un nombre important de faux diagnostics (sous/sur-diagnostic) d'asthme est rapporté en médecine de première ligne ; (2) de nombreux patients diagnostiqués asthmatiques sont encore insuffisamment suivis et contrôlés. Cette situation est responsable de conséquences néfastes pour le patient (e.g., altération de sa qualité de vie), mais aussi pour le budget des soins de santé (e.g., consultation en urgence, (ré)hospitalisation, remboursement des médicaments mal utilisés ou inutiles pour le patient).

Face à ces défis de santé publique imposés par l'asthme, reconnue comme une maladie chronique, plusieurs travaux considèrent l'engagement du patient comme une solution. La littérature a récemment positionné l'utilisation des patient-reported outcome measures (PROMs) en pratique clinique comme un moyen d'engager le patient dans ses soins.

En particulier, dans l'asthme, très peu d'études se sont intéressées à l'usage des PROMs en pratique clinique et à leur potentiel dans l'amélioration de la détection et de la prise en charge de la maladie. Dès lors, ce projet de recherche doctoral a cherché à répondre à trois objectifs principaux : (1) évaluer la contribution des PROMs dans la prédiction de l'asthme chez l'adulte ; (2) évaluer les déterminants de la qualité de vie des patients asthmatiques adultes ; (3) explorer l'usage fait/souhaité des PROMs en routine par les professionnels de santé des centres d'asthme en Belgique francophone.

Matériel et méthodes

Le travail de thèse se fonde sur deux sources de données. Premièrement, la base de données de la clinique de l'asthme (BDCA) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège a été mobilisée pour répondre aux deux premiers objectifs de thèse. Depuis 2003, elle est alimentée par des données de vie réelle (2569 patients uniques sont encodés dans BDCA entre 2003 et 2021) d'une population de patients asthmatiques adultes. Deuxièmement, 16 centres de soins de deuxième ligne spécialisés dans la gestion de l'asthme en Belgique francophone s'occupant de patients asthmatiques adultes, identifiés via la Société belge de pneumologie (BeRS), ont été sollicités pour répondre au troisième

objectif de cette thèse. Une étude mixte séquentielle explicative a été menée. L'ensemble des professionnels de santé (n=170) (pneumologue, infirmier, kinésithérapeute, psychologue ou assistant social) de ces centres ont été invités à participer à une enquête en ligne anonyme visant à obtenir une photographie de la situation avant de mener une étude qualitative auprès d'un échantillon du même groupe cible afin de mieux comprendre les résultats observés dans l'enquête.

Résultats

La première partie du travail a permis d'évaluer la performance prédictive de l'intensité des 5 principaux symptômes d'asthme auto-rapportés par le patient et d'investiguer comment leur combinaison avec les indices spirométriques et le FeNO peut améliorer la prédiction de l'asthme. Il a été démontré que, pris individuellement, un PROM (échelle intensité du sifflement) avait une meilleure capacité discriminative (AUC (95% CI) = 0.67 (0.59-0.76) ; $p < 0.001$) que certains biomarqueurs dont le FeNO (AUC (95% CI) = 0.56 (0.47-0.66) ; $p = 0.18$) pourtant recommandé dans certaines guidelines pour établir le diagnostic d'asthme. Par ailleurs, ce même PROM (échelle intensité du sifflement), combiné à une mesure unique des indices spirométriques et du FENO, offrait la meilleure capacité discriminative (AUC (95% CI) = 0.73 (0.65-0.82)) avec une valeur prédictive positive élevée (0.88).

Ensuite, la deuxième partie du travail a permis d'évaluer les facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme de façon transversale et longitudinale respectivement. Il a été démontré qu'un PROM (ACT, Asthma control test, une mesure du contrôle de l'asthme auto-rapportée par le patient) était le principal et unique facteur prédictif de la qualité de vie liée à l'asthme dans toutes ses dimensions ($p < 0.0001$). Il a également démontré que l'ACT était un facteur prédictif de la variation de la qualité de vie liée à l'asthme à travers le temps, et ce indépendamment du (changement de) traitement pharmacologique. Cette deuxième partie a également permis d'évaluer la relation entre les symptômes d'asthme auto-rapportés par le patient et la qualité de vie liée à l'asthme. Il a été démontré que l'intensité des symptômes de dyspnée ($p < 0.0001$) et d'oppression thoracique ($p < 0.01$) étaient des facteurs indépendamment associés à la qualité de vie liée à l'asthme, même après avoir contrôlé pour l'ACT.

Enfin, la troisième partie du travail a permis d'explorer l'usage fait et souhaité des PROMs en routine par les professionnels de santé issus de centres d'asthme situés en Belgique francophone, et de comprendre les conditions qui sous-tendent l'usage des PROMs dans une perspective d'engagement du patient. Cette dernière étude a démontré l'existence d'un décalage entre l'usage qui est fait actuellement des PROMs par les professionnels de santé au service d'une prise en charge médico-centrée, et l'usage idéal qui devrait être fait

des PROMs qui s'inscrit dans une perspective d'engagement du patient dans ses soins. L'étude a également montré que l'usage des PROMs dans une perspective d'engagement du patient était notamment facilité par une utilisation ne se limitant pas à la seule valeur numérique réductrice des PROMs, par l'utilisation d'autres outils offrant une image plus globale du patient (PROMs génériques et PREMs), par l'intégration des PROMs dans un outil de santé digitale, et par l'inscription des PROMs dans un processus d'éducation du patient.

Conclusion

Cette thèse avance des réponses pragmatiques à des préoccupations de santé publique majeures dans l'asthme. Tout d'abord, devant le nombre important de faux diagnostics d'asthme rapportés en soins primaires, cette thèse propose un modèle prédictif de l'asthme qui ouvre à des perspectives permettant de faciliter la détection précoce de la maladie à partir de mesures simples, rapides et peu coûteuses. Ensuite, devant le nombre important de patients asthmatiques insuffisamment contrôlés, cette thèse affirme l'importance de la mesure de certains symptômes auto-rapportés et du niveau de contrôle perçu par le patient dans un objectif d'amélioration de la qualité de vie. Enfin, cette thèse offre des stratégies concrètes et nouvelles pour faciliter l'usage en pratique clinique des PROMs dans une perspective d'engagement du patient. L'ensemble de nos travaux soutient la nécessité d'adopter une politique globale de santé publique intégrant les PROMs dans un parcours de soins organisé.

Mots-clés : Asthme – PROMs – Pratique clinique – Engagement du patient

Samenvatting

Inleiding

Astma, een chronische aandoening van de luchtwegen, is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid dat wereldwijd ongeveer 358 miljoen mensen treft en ongeveer 8% van de Europese bevolking. Ondanks de bijdrage die het internationale programma *Global Initiative for Asthma* (GINA) de afgelopen drie decennia heeft geleverd aan het verbeteren van de kennis over de ziekte en de behandeling ervan, blijven er twee prioritaire volksgezondheidsproblemen bestaan met betrekking tot astma bij volwassenen: (1) er wordt een groot aantal foutieve diagnoses van astma (onder-/overdiagnose) gerapporteerd in de eerstelijnsgezondheidszorg; (2) veel patiënten bij wie astma is vastgesteld, worden nog onvoldoende opgevolgd en gecontroleerd. Deze situatie heeft schadelijke gevolgen voor de patiënt (bv. verminderde levenskwaliteit), maar ook voor het gezondheidszorgbudget (bv. spoedconsulten, (her)hospitalisatie, terugbetaling van geneesmiddelen, die verkeerd of onnodig gebruikt worden voor de patiënt).

Geconfronteerd met deze uitdagingen voor de volksgezondheid die worden veroorzaakt door astma, erkend als een chronische ziekte, zien een aantal studies betrokkenheid van patiënten als een oplossing. In de literatuur is onlangs het gebruik van patient-reported outcome measures (PROMs) in de klinische praktijk aangebracht als een manier om patiënten bij hun zorg te betrekken.

Bij astma in het bijzonder hebben zeer weinig studies gekeken naar het gebruik van PROMs in de klinische praktijk en hun potentieel voor het verbeteren van het opsporen en de behandeling van de ziekte. Dit doctoraatsproject had daarom drie hoofddoelstellingen : (1) de bijdrage van PROMs aan de voorspelling van astma bij volwassenen evalueren; (2) de determinanten van de levenskwaliteit van volwassen astmapatiënten evalueren; (3) het gebruik dat gemaakt/gewenst wordt van PROMs in de routinepraktijk door gezondheidswerkers in astmacentra in Franstalig België.

Materialen en methoden

Het thesiswerk is gebaseerd op twee gegevensbronnen. Ten eerste werd de databank van de astmaklinieken (BDCA) van het Universitair Ziekenhuis van Luik (CHU) gemobiliseerd om de eerste twee doelstellingen van het proefschrift te bereiken. Sinds 2003 wordt deze gevoed met reële gegevens van een populatie van volwassen astmapatiënten (2569 unieke patiënten zijn ingegeven in de BDCA tussen 2003 en 2021). Ten tweede werden 16 tweedelijnszorgcentra gespecialiseerd in de behandeling van astma in Franstalig België, die zorg verlenen aan volwassen astmapatiënten, geïdentificeerd via de Belgische

Respiratoire Vereniging (BeRS), benaderd om de derde doelstelling van dit proefschrift aan te pakken. Er werd een sequentieel gemengd verklarend onderzoek uitgevoerd. Alle zorgverleners (n=170) (longarts, verpleger, kinesitherapeut, psycholoog of maatschappelijk werker) in deze centra werden uitgenodigd om deel te nemen aan een anonieme online enquête met als doel een momentopname van de situatie te krijgen alvorens een kwalitatieve studie uit te voeren met een steekproef van dezelfde doelgroep om een beter inzicht te krijgen in de resultaten van de enquête.

Resultaten

Het eerste deel van het onderzoek beoordeelde de voorspellende prestaties van de intensiteit van de 5 belangrijkste zelf-gerapporteerde astmasymptomen en onderzocht hoe hun combinatie met spirometrische indices en FeNO de voorspelling van astma kon verbeteren. Er werd aangetoond dat, afzonderlijk genomen, een PROM (wheeze-intensiteitschaal) een beter discriminerend vermogen had (AUC (95% CI) = 0.67 (0.59-0.76) ; $p < 0.001$) dan bepaalde biomarkers waaronder FeNO (AUC (95% CI) = 0.56 (0.47-0.66) ; $p = 0.18$), die nochtans wordt aanbevolen in bepaalde richtlijnen voor het stellen van de diagnose astma. Bovendien bood dezelfde PROM (wheeze-intensiteitschaal), gecombineerd met een enkele meting van spirometrische indices en FENO, het beste discriminerende vermogen (AUC (95% CI) = 0.73 (0.65-0.82)) met een hoge positief voorspellende waarde (0.88).

Het tweede deel van de studie beoordeelde vervolgens de factoren die de astma-gerelateerde levenskwaliteit respectievelijk op een transversale en longitudinale basis. Er werd aangetoond dat een PROM (ACT, Asthma Control Test, een zelf-gerapporteerde meting van astmacontrole) de belangrijkste en enige voorspeller was van astma-gerelateerd levenskwaliteit in al zijn dimensies ($p < 0.0001$). Het toonde ook aan dat ACT een voorspeller was van variatie in astma-gerelateerde levenskwaliteit in de loop van de tijd, onafhankelijk van (verandering in) farmacologische behandeling. Dit tweede deel beoordeelde ook de relatie tussen zelf-gerapporteerde astmasymptomen en astma-gerelateerde levenskwaliteit. Er werd aangetoond dat de intensiteit van de symptomen van dyspnoe ($p < 0.0001$) en benauwdheid ($p < 0.01$) onafhankelijk geassocieerde factoren waren met astma-gerelateerde levenskwaliteit, zelfs na controle voor ACT.

Tot slot onderzocht het derde deel van de studie het gebruik en de wenselijkheid van PROMs in de routinepraktijk door zorgverleners uit astmacentra in Franstalig België, en om de voorwaarden te begrijpen die ten grondslag liggen aan het gebruik van PROMs vanuit het perspectief van patiëntenbetrokkenheid. Deze laatste studie toonde aan dat er een kloof bestaat tussen de manier waarop PROMs momenteel gebruikt worden door zorgverleners om medisch gerichte zorg te verlenen en de ideale manier waarop PROMs

gebruikt zouden moeten worden om patiënten te betrekken bij hun zorg. Het onderzoek toonde ook aan dat het gebruik van PROMs met het oog op patiëntenbetrokkenheid met name werd vergemakkelijkt door een gebruik dat niet beperkt was tot de enige reductieve numerieke waarde van PROMs, door andere hulpmiddelen te gebruiken die een meer globaal beeld van de patiënt bieden (generieke PROMs en PREMs), door PROMs te integreren in een digitaal gezondheidstool en door PROMs op te nemen in het patiënteneducatieproces.

Conclusie

Dit proefschrift stelt pragmatische antwoorden voor op belangrijke problemen voor de volksgezondheid bij astma. Ten eerste, gezien het groot aantal foutieve diagnoses van astma in de eerstelijnsgezondheidszorg, stelt dit proefschrift een voorspellend model van astma voor dat perspectieven opent voor het vergemakkelijken van vroegtijdige opsporing van de ziekte met behulp van eenvoudige, snelle en goedkope metingen. Ten tweede, gezien het groot aantal patiënten met astma die onvoldoende onder controle zijn, bevestigt dit proefschrift het belang van het meten van bepaalde zelf-gerapporteerde symptomen en de mate van controle die de patiënt ervaart, met het oog op het verbeteren van de levenskwaliteit. Tot slot biedt dit proefschrift concrete en nieuwe strategieën om het gebruik van PROMs in de klinische praktijk te vergemakkelijken met het oog op patiëntenbetrokkenheid. Alles bij elkaar ondersteunt ons werk de noodzaak van een wereldwijd volksgezondheidsbeleid dat PROMs integreert in een georganiseerd zorgtraject

Trefwoorden : Astma – PROMs – Klinische praktijk – Patiëntenbetrokkenhe

Summary

Introduction

Asthma, a chronic respiratory disease, is a major public health problem affecting approximately 358 million people worldwide and about 8% of the population in Europe. Notwithstanding the contribution of the Global Initiative for Asthma (GINA) over the last three decades in improving knowledge of the disease and its management, two priority public health issues related to adult asthma persist: (1) a significant number of misdiagnoses (under/over-diagnosis) of asthma are reported in primary care; (2) many patients diagnosed with asthma are still inadequately monitored and controlled. This situation is responsible for adverse consequences for the patient (e.g., impaired quality of life), but also for the health care budget (e.g., emergency consultation, (re)hospitalization, reimbursement of misused or unnecessary drugs for the patient).

To deal with these public health challenges imposed by asthma, which is recognized as a chronic disease, several studies consider patient engagement as a solution. The literature has recently positioned the use of patient-reported outcome measures (PROMs) in clinical practice as a means of engaging patients in their care.

In asthma, very few studies have looked at the use of PROMs in clinical practice and their potential to improve disease detection and management. Therefore, this doctoral research project sought to address three main objectives: (1) to assess the contribution of PROMs in the prediction of asthma in adults; (2) to assess the determinants of quality of life in adult asthma patients; (3) to explore the use made/desired of PROMs in routine practice by health professionals in asthma centers in French-speaking Belgium.

Materials and methods

This thesis work is based on two data sources. Firstly, the asthma clinic database (ACDB) of the University Hospital Centre (CHU) of Liège was used to answer the first two thesis objectives. Since 2003, it includes real-life data on a population of adult asthma patients (2569 unique patients are encoded in ACDB between 2003 and 2021). Secondly, 16 secondary care centers specialized in asthma management in French-speaking Belgium caring for adult asthma patients, identified via the Belgian Respiratory Society (BeRS), were approached to address the third objective of this thesis. A mixed-methods study with a sequential explanatory design was conducted. All health professionals (n=170) (pulmonologist, nurse, physiotherapist, psychologist, or social worker) from these centers were invited to participate in an anonymous online survey to obtain a snapshot of the

situation before conducting a qualitative study with a sample of the same target group to better understand the results observed in the survey.

Results

The first part of the work assessed the predictive performance of the intensity of the 5 main self-reported asthma symptoms and investigated how their combination with spirometric indices and FeNO can improve asthma prediction. It was shown that, taken individually, a PROM (wheezing intensity scale) had a better discriminatory capacity (AUC (95% CI) = 0.67 (0.59-0.76); $p < 0.001$) than certain biomarkers including FeNO (AUC (95% CI) = 0.56 (0.47-0.66); $p = 0.18$), which is nevertheless recommended in certain guidelines to establish the diagnosis of asthma. Moreover, the same PROM (wheezing intensity scale), combined with a single measurement of spirometric indices and FENO, offered the best discriminatory capacity (AUC (95% CI) = 0.73 (0.65-0.82)) with a high positive predictive value (0.88).

Then, the second part of the work assessed the predictors of asthma-related quality of life cross-sectionally and longitudinally respectively. It was shown that a PROM (ACT, Asthma control test, a self-reported measure of asthma control) was the main and only predictor of asthma-related quality of life in all its dimensions ($p < 0.0001$). It also showed that ACT was a predictor of variation in asthma-related quality of life over time, independent of (change in) pharmacological treatment. This second part also assessed the relationship between self-reported asthma symptoms and asthma-related quality of life. It was shown that symptom intensity of dyspnea ($p < 0.0001$) and chest tightness ($p < 0.01$) were factors independently associated with asthma-related quality of life, even after controlling for ACT.

Finally, the third part of the study explored the use made and desired of PROMs in routine by healthcare professionals from asthma centers in French-speaking Belgium, and to understand the conditions underlying the use of PROMs in a patient engagement perspective. The latter study demonstrated the existence of a gap between the current use of PROMs by healthcare professionals in the service of a medico-centric management, and the ideal use that should be made of PROMs in a perspective of patient engagement in their care. The study also showed that the use of PROMs in a patient engagement perspective was facilitated by using more than just the reductive numerical value of PROMs, by using other tools offering a more global image of the patient (generic PROMs and PREMs), by integrating PROMs in a digital health tool, and by including PROMs in a patient education process.

Conclusion

This thesis advances pragmatic answers to major public health concerns in asthma. Firstly, given the large number of misdiagnoses of asthma reported in primary care, this thesis proposes a predictive model of asthma that opens prospects for facilitating early detection of the disease using simple, rapid and inexpensive measures. Secondly, in view of the large number of insufficiently controlled asthma patients, this thesis asserts the importance of measuring certain self-reported symptoms and the patient's perceived level of control in order to improve quality of life. Finally, this thesis offers concrete and novel strategies to facilitate the use of PROMs in clinical practice from a patient engagement perspective. All our work supports the need for a global public health policy integrating PROMs into an organized care pathway.

Key-words: Asthma – PROMs – Clinical practice – Patient engagement

Table des matières

Table des matières

Remerciements.....	v
Résumé xi	
Samenvatting	xvii
Summary xxiii	
Table des matières	xxix
Liste des publications.....	xxxv
Liste des abréviations	xxxix
Introduction générale	xlili
Bibliographie.....	xlvi
PARTIE 1 – ETAT DE L’ART	1
Chapitre 1. L’asthme comme problème de santé publique	5
1.1 L’asthme.....	5
1.1.1 Définition de l’asthme	5
1.1.2 Hétérogénéité de l’asthme	5
1.2 Caractéristiques épidémiologiques et facteurs de risque de l’asthme	6
1.2.1 Épidémiologie.....	6
1.2.2 Facteurs de risque de l’asthme.....	8
1.3 Diagnostic et prise en charge de l’asthme	11
1.3.1 Diagnostic de l’asthme	11
1.3.2 La prise en charge de l’asthme	13
1.4 Problématiques de santé publique liées à l’asthme	18
Chapitre 2. L’engagement du patient : un levier face aux défis de santé publique imposés par l’asthme 23	
2.1. Définitions	23
2.2. Ancrage épistémologique et modèles conceptuels.....	24
2.2.1 D’un patient passif à un patient actif	24
2.2.2 Vers un patient engagé.....	25
2.2.3 Le Modèle du patient partenaire de soins de l’Université de Montréal .	26

2.3 Initiatives au service de l'engagement du patient dans la relation de soins ..	28
Chapitre 3. De l'usage des PROMs en recherche à leur usage en pratique clinique : vers un outil au service de l'engagement du patient asthmatique dans ses soins ?	33
3.1. Définitions	33
3.1.1 PROMs génériques, PROMs spécifiques et PREMs	34
3.1.2 Conclusions	36
3.2. Origine des PROMs et de leur utilisation.....	36
3.3. Vers un nouvel usage des PROMs ?	39
3.4. De l'usage des PROMs en Belgique	42
3.5. De l'usage des PROMs dans l'asthme	43
3.6. Conclusions : de la fonction originelle des PROMs dans l'asthme à leur nouveau rôle en pratique clinique.....	45
Bibliographie	49
PARTIE 2 – PROJET DOCTORAL	65
Chapitre 4. Objectifs principaux de la recherche	69
Chapitre 5. Méthodologie générale	73
5.1. Matériels et méthodes du 1 ^{er} objectif principal	73
5.1.1 Type d'étude et population étudiée	73
5.1.2 Paramètres étudiés et outils de la collecte des données	74
5.1.3 Analyses statistiques	74
5.1.4 Aspects réglementaires et éthiques.....	75
5.2. Matériels et méthodes du 2 ^{ème} objectif principal	75
5.2.1 Type d'étude et population étudiée	75
5.2.2 Paramètres étudiés et outils de la collecte des données	77
5.2.3 Analyses statistiques	78
5.2.4 Aspects réglementaires et éthiques.....	79
5.3. Matériels et méthodes du 3 ^{ème} objectif principal	79
5.3.1 Type d'étude et population étudiée	79
5.3.2 Paramètres étudiés et outils de collecte des données.....	80
5.3.3 Analyse des données collectées.....	81

5.3.4 Aspects règlementaires et éthiques	82
Bibliographie	85
PARTIE 3 – RÉSULTATS	87
Chapitre 6. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis	91
6.1. Abstract	91
Chapitre 7. Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center	93
7.1. Abstract	93
Chapitre 8. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics.....	96
8.1. Abstract	96
Chapitre 9. How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics	99
9.1. Abstract	99
Chapitre 10. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study	103
10.1. Abstract.....	103
PARTIE 4 – DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS	105
Chapitre 11. Discussion générale	109
11.1. Discussion générale	109
11.1.1 Synthèse des principaux résultats	109
11.1.2 Confrontation à la littérature existante	110
11.2. Forces et limites des travaux de la recherche doctorale.....	120
11.3. Perspectives de recherche	122
Chapitre 12. Conclusions.....	127
Bibliographie	131
ANNEXES	137

Annexe 1. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis: supplementary materials.....	141
Annexe 2. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics: supplementary materials.....	149
Annexe 3. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study: supplementary materials.....	195

Liste des publications

First author:

- Louis, G., Voz, B., Guillaume, M., Kirkove, D., & Pétré, B. (2023). The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study. *Clinical and Translational Allergy*.
- Louis, G., Schleich, F., Louis, R., Guillaume, M., Sousa-Pinto, B., Bousquet, J., & Pétré, B. (2023). How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics. *Respiratory Medicine*
- Louis, G., Pétré, B., Schleich, F., Nekoe Zahraei, H., Donneau, A.-F., Henket, M., Paulus, V., Guissard, F., Guillaume, M., & Louis, R. (2023). Predictors of change in asthma-related quality of life: A longitudinal real-life study in adult asthmatics. *Quality of Life Research*
- Louis, G., Schleich, F., Guillaume, M., Kirkove, D., Donneau, A.-F., Nekoe Zahraei, H., Henket, M., Paulus, V., Guissard, F., Louis, R., & Pétré, B. (2022). Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures (PROMs), spirometry and FeNO for asthma diagnosis. *ERJ Open Research*
- Louis, G., Pétré, B., Schleich, F., Nekoe Zahraei, H., Donneau, A.-F., Silvestre, A., Henket, M., Paulus, V., Guissard, F., Guillaume, M., & Louis, R. (2021). Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center. *Clinical and Translational Allergy*.
- Louis, G., Pétré, B., Charlier, N., Voz, B., & Guillaume, M. (2021). La qualité de vie dans le champ médical : Bref aperçu de son origine, de sa sémantique, de ses instruments de mesure et de leur utilisation en clinique. *Revue Médicale de Liège*.

Co-author:

- Pétré, B., Louis G., & Kirkove, D. (2023). L'organisation de l'éducation thérapeutique en Belgique et en Suisse, *Chapitre de Livre*.
- Louis, R., Louis G., Bonhomme, O. (2021). NOVELTY: a landmark study in phenotyping and endotyping chronic obstructive airway diseases in real clinical practice. Editorial in *European Respiratory Journal*.
- B. Pétré, Louis, G., B. Voz, A. Berkesse & L. Flora, « Patient partenaire : de la pratique à la recherche », 2020, in *Santé publique*, v. 32 (4), pp. 371-374.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ACQ : Asthma Control Questionnaire

ACT : Asthma Control Test

ATS : American Thoracic Society

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire

BMI : Body Mass Index

CSI : Corticostéroïde inhalé

CVF : Capacité vitale forcée

EFR : Épreuves fonctionnelles respiratoires

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ERS : European Respiratory Society

ETP : Éducation thérapeutique du patient

FDA : Food Drug Administration

FENO : Fraction exhalée de monoxyde d'azote

GINA : Global Initiative for Asthma

HAS : Haute Autorité de Santé

HRQL : Health-related quality of life

KCE : Centre Fédéral d'expertise des soins de santé

LABA : Long-acting beta agonists

OCS : Corticostéroïde par voie orale

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PC20M : Provocative concentration of methacholine causing a 20% drop in FEV1

PREM : Patient-reported experience measure

PROM : Patient-reported outcome measure

SABA : Short-acting beta agonists

VEMS : Volume expiratoire maximal à la 1ère seconde

Introduction générale

Introduction générale

L'asthme, une maladie respiratoire chronique, représente un problème de santé publique majeur qui touche environ 358 millions de personnes dans le monde et environ 8% de la population en Europe ⁽¹⁾. En Belgique, la prévalence de l'asthme est estimée à 10% de sa population ⁽²⁾. Outre son importante prévalence, l'asthme est responsable de coûts économiques directs (e.g., médicaments, consultations et hospitalisations) et indirects (e.g., perte d'emploi, absentéisme et perte de productivité) considérables ^(3 4).

Nonobstant la contribution du programme international *Global Initiative for Asthma* (GINA) ⁽⁵⁾, au cours des trois dernières décennies, dans l'amélioration des connaissances sur la maladie et sa prise en charge, force est de constater la persistance de deux problématiques de santé publique prioritaires liées à l'asthme chez l'adulte :

- a) *Un nombre important de faux diagnostics (sous/sur-diagnostic) d'asthme est rapporté en médecine de première ligne* ^(6 7) : une revue de la littérature rapporte un important déficit dans la précision du diagnostic d'asthme en médecine de première ligne, avec 54% de sous-diagnostic, entendu comme des patients vivant avec la maladie asthmatique mais qui n'ont pas été identifiés comme étant atteints par la maladie, et 34% de sur-diagnostic, entendu comme des patients ayant été identifiés comme asthmatiques alors qu'ils ne sont pas porteurs de la maladie ⁽⁷⁾. Aaron et al. ⁽⁶⁾ proposent des pistes pour réduire le sous/sur-diagnostic de l'asthme en première ligne de soins telles que le développement de nouveaux outils permettant aux patients de rapporter leurs symptômes respiratoires, l'augmentation de l'implémentation et de l'utilisation des spiromètres par les médecins généralistes, mais aussi l'initiation d'un traitement pour asthme seulement après avoir réalisé une spirométrie.
- b) *De nombreux patients diagnostiqués asthmatiques sont encore insuffisamment suivis et contrôlés* ⁽⁸⁾ : plusieurs études font état d'un nombre important de patients asthmatiques non contrôlés et des conséquences que cette situation entraîne notamment en termes d'impact sur la qualité de vie de ces patients ^(9 10). Ainsi, il a notamment été démontré dans une étude transversale menée en Europe occidentale (France, Italie, Espagne, Allemagne et Royaume-Uni) et répétée sur 3 années différentes (2006, 2008 et 2010), que la proportion de patients asthmatiques non contrôlés était de 54%, 57% et 55% en 2010, 2008 et 2006 respectivement ⁽¹⁰⁾. D'autres travaux ont également démontré une association forte entre un faible niveau de contrôle de l'asthme et une faible adhésion thérapeutique ^(11 12). La littérature rapporte à ce titre que seulement 30-40% des

patients asthmatiques seraient adhérents à leur traitement (^{13 14}). Or, selon un rapport de l'OMS, améliorer l'adhésion du patient à un traitement chronique pourrait s'avérer plus bénéfique que n'importe quel nouveau traitement pharmacologique (¹⁵).

Face à ces défis de santé publique imposés par l'asthme, reconnue comme une maladie chronique, plusieurs travaux considèrent l'engagement du patient comme une solution (^{16 17}). Il n'y a pas dans le monde scientifique un consensus sur une façon de situer et d'organiser cet engagement du patient dans le système de santé (^{18 19}). De fait, une pluralité d'approches existent pour désigner une forme de contribution du patient à ses soins et au service du système de santé (^{18 19}). Au niveau de la relation de soins (micro), l'engagement du patient peut être défini comme toutes formes d'actions menées par le patient, en collaboration avec les professionnels de santé, pour améliorer sa santé et fondées sur son savoir expérientiel (²⁰). Différentes initiatives contribuent à soutenir l'engagement du patient dans ses soins. C'est notamment le cas du self-management et de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) (²¹). À côté de ces initiatives, plusieurs travaux ont récemment positionné l'utilisation des patient-reported outcome measures (PROMs) en pratique clinique comme un moyen d'engager le patient dans ses soins (^{22 20 23}).

Les PROMs correspondent à des instruments de mesure (e.g., questionnaires) qui collectent des résultats rapportés par le patient et basés sur la manière dont il perçoit son état de santé, sa symptomatologie, sa qualité de vie liée à la santé et son traitement (²⁴). Initialement développés pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements médicamenteux dans la recherche clinique et pharmacologique, les PROMs ont récemment été introduits en pratique clinique pour y remplir différentes fonctions dont la détection précoce de problèmes de santé, le monitoring de la maladie ou encore plus récemment l'engagement du patient dans ses soins (^{25 26 27}).

Dans l'asthme, très peu d'études se sont intéressées à l'usage des PROMs en pratique clinique et à leur potentiel dans l'amélioration de la détection et de la prise en charge de la maladie (^{28 29 30}). À cet égard, la littérature appelle à la réalisation d'études supplémentaires afin notamment de mieux comprendre comment les PROMs sont utilisés en pratique clinique et en quoi ils améliorent la détection et la gestion de l'asthme, mais aussi comment ils contribuent à la prise de décision partagée (^{29 31}). En ce sens, plusieurs travaux rapportent des résultats non concluants et controversés en ce qui concerne l'impact de l'usage en routine de PROMs sur l'amélioration de la qualité de vie du patient (^{32 29}). Ces travaux invitent à la réalisation de nouvelles études mobilisant des données de vie réelle pour venir éclairer les résultats controversés principalement issus d'essais cliniques (³³). Par ailleurs, Greenhalgh (³⁴) fait état d'un véritable besoin de recourir à des

méthodes qualitatives, à côté des essais cliniques randomisés, pour mieux comprendre l'utilisation de PROMs en pratique clinique. Une analyse qualitative permettrait de révéler le sens que donnent les acteurs de la relation de soins aux informations qui découlent des PROMs. Outre l'usage qui est fait des PROMs en pratique clinique et le sens que leur donnent patients et professionnels de santé, il serait intéressant d'explorer le potentiel des PROMs dans le développement de l'engagement du patient asthmatique. Le peu d'intérêt marqué pour cet outil dans le domaine de l'asthme en Belgique francophone interroge quand on sait, d'une part, qu'ils peuvent constituer un moyen simple et efficace d'identifier les préférences des patients, prérequis nécessaire à la mise en œuvre de l'engagement du patient ^(20 19), et d'autre part, que les guidelines internationales dans le domaine de l'asthme recommandent leur utilisation en routine ⁽⁵⁾.

Compte tenu de ces éléments, ce projet de recherche doctoral a cherché à répondre à trois objectifs principaux :

- évaluer la contribution des PROMs dans la prédiction de l'asthme chez l'adulte
- évaluer, à partir de données de vie réelle collectées dans une clinique de l'asthme où les PROMs sont recueillis en pratique, les déterminants de la qualité de vie des patients asthmatiques adultes
- explorer l'usage fait des PROMs en routine par les professionnels de santé des centres d'asthme en Belgique francophone

Cette thèse est principalement articulée autour de 5 articles scientifiques qui constituent le cœur du travail. Ces articles sont repris dans leur intégralité dans la partie « résultats ». La thèse est divisée en quatre parties principales. La première partie présente l'état de l'art qui est réparti en trois chapitres principaux. Le premier chapitre positionne l'asthme comme problème de santé publique. Le deuxième chapitre présente l'engagement du patient comme une solution pour faire face aux problématiques de santé publique liées à l'asthme. Le troisième chapitre présente le potentiel de l'usage des PROMs en pratique clinique comme un moyen de renforcer l'engagement du patient asthmatique dans ses soins. La deuxième partie de la thèse liste les différents objectifs de la thèse, ainsi que la méthodologie des différentes études sur lesquelles ont porté les travaux de thèse. La troisième partie présente les résultats des différents travaux réalisés dans cette thèse. La dernière partie comprend une discussion générale, avec une synthèse des principaux résultats, une discussion des forces et limites et une présentation des perspectives envisagées.

Bibliographie

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X
2. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12(1):204. doi:10.1186/1471-2458-12-204
3. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An Economic Evaluation of Asthma in the United States. *N Engl J Med*. 1992;326(13):862-866. doi:10.1056/NEJM199203263261304
4. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures J-P. *The Public Health Implications of Asthma*. Vol 83.; 2005. www.who.int/. Accessed January 26, 2021.
5. *GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020.*; 2020. www.ginasthma.org. Accessed August 21, 2020.
6. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1012-1020. doi:10.1164/rccm.201804-0682CI
7. De São José BP, Camargos PAM, Da Cruz Filho ÁAS, De Amorim Corrêa R. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(6):599-612. doi:10.1590/1806-9282.60.06.021
8. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005;83(7):548-554. doi:10.1590/S0042-96862005000700016
9. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):105-112. doi:10.1183/09059180.00001209
10. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):66-74. doi:10.1183/09059180.00008111
11. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(5):784-789. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x
12. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! *Eur Respir J*. 2014;43(3):783-791. doi:10.1183/09031936.00054613

-
13. Latry P, Pinet M, Labat A, et al. Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. *Clin Ther.* 2008;30(PART 1):1058-1068. doi:10.1016/j.clinthera.2008.06.011
 14. Sumino K, Cabana MD. Medication adherence in asthma patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(1):49-53. doi:10.1097/MCP.0b013e32835b117a
 15. Organisation mondiale de la santé (OMS). *Adherence to Long-Term Therapies : Evidence for Action.*; 2003.
 16. Brosseau M, Verma J. Engaging patients to improve healthcare quality. *Healthc Q.* 2011;14(3):16-18. doi:10.12927/hcq.2011.22484
 17. Bombard Y, Baker GR, Orlando E, et al. Engaging patients to improve quality of care: A systematic review. *Implement Sci.* 2018;13(1). doi:10.1186/s13012-018-0784-z
 18. Fumagalli LP, Radaelli G, Lettieri E, Bertele' P, Masella C. Patient Empowerment and its neighbours: Clarifying the boundaries and their mutual relationships. *Health Policy (New York).* 2015;119(3):384-394. doi:10.1016/j.healthpol.2014.10.017
 19. Halabi IO, Scholtes B, Voz B, et al. "Patient participation" and related concepts: A scoping review on their dimensional composition. *Patient Educ Couns.* 2020;103(1):5-14. doi:10.1016/j.pec.2019.08.001
 20. Gross O. *L'engagement Des Patients Au Service Du Système de Santé.* Doin Editi. Paris: Presses universitaires de la méditerranée; 2018. <http://journals.openedition.org/edso/2924>. Accessed January 29, 2021.
 21. Finset A. Family involvement, patient engagement and benefits of patient education interventions. *Patient Educ Couns.* 2018;101(6):969. doi:10.1016/j.pec.2018.04.008
 22. Lavalley DC, Chenok KE, Love RM, et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care Importance Of Patient Engagement. 2016;35. doi:10.1377/hlthaff.2015.1362
 23. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ.* 2013;346(7896):f167-f167. doi:10.1136/bmj.f167
 24. European Medicines Agency. *Reflection Paper on the Use of Patient Reported Outcome.*; 2014. www.ema.europa.eu. Accessed April 1, 2023.
 25. Akrich M, Paterson F, Rabeharisoa V. *Synthèse de La Littérature Sur Les Patient-Reported Outcomes (2010-2019).*; 2020. <https://hal-mines-paristech.archives-ouvertes.fr/hal-02863288>. Accessed November 4, 2020.
 26. Desomer A, Van den Heede K, Triemstra M, Paget J, De Boer D, Kohn L Cl. *Use of Patient-Reported Outcome and Experience Measures in Patient Care and Policy. KCE Reports 303. D/2018/10.273/40.* Brussels; 2018.

27. Haute Autorité de Santé (HAS). *Qualité Des Soins Perçue Par Le Patient – Indicateurs PROMs et PREMs*; 2021. www.has-sante.fr. Accessed April 1, 2023.
28. Nawaz SF, Ravindran M, Kuruville ME. Asthma diagnosis using patient-reported outcome measures and objective diagnostic tests. *Curr Opin Pulm Med*. March 2022. doi:10.1097/MCP.0000000000000871
29. Worth A, Hammersley V, Knibb R, et al. Patient-reported outcome measures for asthma: a systematic review. *npj Prim Care Respir Med*. 2014;24(1):14020. doi:10.1038/npjpcrm.2014.20
30. Kocks JWH, Seys SF, Van Duin TS, Dlamant Z, Tsiligianni IG. Assessing patient-reported outcomes in asthma and COPD patients: Which can be recommended in clinical practice? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):18-23. doi:10.1097/MCP.0000000000000447
31. Braido F, Baiardini I, Canonica GW. Patient-reported outcomes in asthma clinical trials. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):70-77. doi:10.1097/MCP.0000000000000440
32. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: A systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 2008;17(2):179-193. doi:10.1007/s11136-007-9295-0
33. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: Two answers for one question. *Eur Respir Rev*. 2018;27(149). doi:10.1183/16000617.0080-2018
34. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: What are they, do they work, and why? *Qual Life Res*. 2009;18(1):115-123. doi:10.1007/s11136-008-9430-6

PARTIE 1

ETAT DE L'ART

Chapitre 1

L'asthme comme problème de santé publique

Chapitre 1. L'asthme comme problème de santé publique

La présentation de l'asthme comme problème de santé publique fera l'objet de quatre sections principales. La première consistera à définir l'asthme. La deuxième abordera les principales caractéristiques épidémiologiques de la maladie, ainsi que ses facteurs de risque. La troisième fera état du diagnostic et de la prise en charge de l'asthme. Enfin, la dernière section évoquera deux problématiques prioritaires de santé publique liées à l'asthme.

1.1 L'asthme

1.1.1 Définition de l'asthme

L'asthme peut être défini comme une maladie hétérogène, habituellement associée à une inflammation chronique des voies aériennes ^(1 2). Elle est caractérisée par la manifestation de symptômes récurrents, notamment de la respiration sifflante, de la dyspnée (l'essoufflement), un sentiment d'oppression thoracique et de la toux, surtout la nuit ou le matin, associés à une obstruction bronchique (diminution du calibre des bronches) réversible, spontanément ou par la prise d'un traitement ^(1 2). L'inflammation contribue à l'hyperréactivité des bronches à une multitude de stimuli ^(1 2).

1.1.2 Hétérogénéité de l'asthme

Historiquement considérée comme une maladie singulière, l'asthme dont la conception a beaucoup évolué au fil du temps est désormais vue comme une maladie complexe et hétérogène ⁽³⁾. De fait, il existe plusieurs sous-types d'asthme, plus couramment appelés *phénotypes* ⁽⁴⁾. Ainsi, il a notamment été démontré que *l'âge de début de la maladie* et *une sensibilisation allergique* constituent deux éléments importants pour caractériser le phénotype d'asthme ⁽⁵⁾. Dans la littérature, le phénotype le plus courant serait un asthme commençant dans l'enfance ou chez le jeune adulte plutôt allergique et persistant tout au long de la vie avec des phases d'activité variable. Ce type d'asthme est souvent associé à d'autres maladies allergiques tels que la rhinite ou l'eczéma ^(3 5). Un asthme tardif apparaissant à l'âge adulte est un phénotype particulier décrit dans la littérature comme étant plus sévère, non allergique et plus présent chez les femmes que chez les hommes ^(3 5).

Plus récemment le concept de phénotypes inflammatoires a émergé dans la littérature, grâce à l'analyse des expectorations induites ^(6 7). C'est le cas de *l'asthme éosinophilique*, celui de *l'asthme neutrophilique* et celui de *l'asthme paucigranulocytaire* (absence d'inflammation éosinophilique et neutrophilique) ^(4 8). L'asthme éosinophilique

représente environ 50% des phénotypes inflammatoires rencontrés dans une population asthmatique (^{9 10}). L'asthme neutrophilique moins représenté (environ 15-20%) serait plutôt associé à un asthme tardif et au tabagisme (^{3 8}). D'autres phénotypes d'asthme sont également référencés dans la littérature dont notamment celui de *l'asthme lié à l'obésité* (¹¹) ou celui lié au tabac (¹²). Ces derniers phénotypes d'asthme, associés à un plus mauvais contrôle de la maladie et à une plus mauvaise qualité de vie, peuvent avoir une moins bonne réponse aux traitements (^{11 12}). Ainsi, le phénotypage de l'asthme peut se décliner en fonction de facteurs démographique, immuno-inflammatoire ou encore de sévérité de maladie (voir *infra* point relatif à la prise en charge). Le classement des patients porteurs d'asthme en différents phénotypes ouvre la voie vers une prise en charge médicamenteuse individualisée (⁵).

Étant donné que cette thèse est centrée sur l'asthme adulte, les différentes sous-sections suivantes ont été développées en tenant compte de cet aspect démographique.

1.2 Caractéristiques épidémiologiques et facteurs de risque de l'asthme

1.2.1 Épidémiologie

Prévalence, morbidité et mortalité

L'asthme est un problème de santé publique majeur qui touche environ 358 millions de personnes dans le monde et environ 8% de la population en Europe (¹³). Malgré des centaines de rapports et d'études sur la prévalence de l'asthme dans des populations très différentes, l'hétérogénéité des outils existants pour mesurer l'asthme rend problématique la comparaison fiable de la prévalence signalée dans différentes parties du monde (¹⁴). Néanmoins, sur la base de méthodes standardisées d'évaluation des symptômes de l'asthme, il apparaît que la prévalence mondiale de l'asthme varie de 1 à 22 % de la population dans différents pays (¹⁵). Selon la World Health Survey (WHS) développée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et mise en œuvre entre 2002 et 2003, les pays qui affichent les valeurs les plus importantes sont l'Australie (22%), la Suède (20%), le Royaume-Uni (18%), les Pays-Bas (15%) et le Brésil (13%) (¹⁵). Selon Teresa To et al. (¹⁵), en Europe, la prévalence de l'asthme décroît de l'Ouest vers l'Est et du Nord vers le Sud. La Belgique suit de près les cinq premiers pays cités avec une prévalence de l'asthme estimée à 10% de sa population (¹⁵). Cette estimation de la prévalence est un peu plus élevée que celle présentée dans l'enquête nationale belge de santé par interview (2018)(¹⁶), où on estime que l'asthme touche environ 6 % de la population belge âgée de 15 ans et plus, soit plus ou moins 660.000 habitants. Cette différence en termes de

prévalence peut notamment s'expliquer par la non-prise en considération des enfants dans le cadre de l'enquête nationale de santé par interview. En outre, cette dernière montre que la prévalence de l'asthme est plus importante en Région wallonne (7,3 % de la population) que dans les deux autres régions (4,6% de la population en Flandre et 7,2% de la population à Bruxelles)⁽¹⁶⁾.

L'étude de l'OMS sur la charge mondiale de la morbidité a estimé qu'en 2015, 26,2 millions d'années de vie en bonne santé ont été perdues à cause de l'asthme, ce qui représente 1,1 % de la charge mondiale totale de morbidité ⁽¹³⁾. Par ailleurs, selon les estimations de l'OMS, cette pathologie causerait environ 495.000 décès chaque année dans le monde et aucun pays n'est épargné, même si le taux de mortalité lié à l'asthme est plus prononcé dans les pays à faible revenu, en raison d'un accès difficile aux traitements médicamenteux qui permettent d'assurer un bon contrôle de la maladie. Dans les pays les plus riches, la mortalité est en grande partie évitable et elle est essentiellement liée à un sous-diagnostic de l'asthme, à un mauvais suivi médical sur le long terme et à un retard dans l'obtention d'aide dans le cas d'une exacerbation ^(17 18). Selon la Fédération européenne de l'allergie et des associations de patients de maladies respiratoires (EFA), l'Europe comptabiliserait à elle seule 30 millions de patients atteints d'asthme et 15.000 personnes en mourraient chaque année ⁽¹⁹⁾. Toutefois, en Europe, la mortalité liée à l'asthme a fortement diminué au début du 21^{ème} siècle notamment grâce à l'utilisation accrue de traitements à base de corticoïdes inhalés ⁽²⁰⁾. Cela a contribué à conforter le statut de maladie inflammatoire chronique liée à l'asthme et à renforcer la nécessité d'accompagner les patients asthmatiques sur le long terme. Enfin, bien que la prévalence de l'asthme ait fortement augmenté en Europe au cours de la seconde moitié du vingtième siècle, elle tend depuis la première décennie du 21^{ème} siècle à se stabiliser, voire même à diminuer dans certains pays ⁽²¹⁾.

Incidences socio-économiques

La charge de l'asthme représente un impact social et économique important aussi bien pour les personnes malades, que leurs entourages et la société ⁽²²⁾. Bien que cette thèse porte sur l'asthme de l'adulte, il est intéressant de noter que l'impact social de la maladie se traduit chez les enfants notamment par un absentéisme scolaire et des difficultés d'apprentissage ⁽²³⁾.

Chez les adultes, les conséquences sociales de l'asthme se traduisent principalement par une diminution de la productivité au travail voire par une perte d'emploi ⁽²⁴⁾. Par ailleurs, l'asthme professionnel, c'est-à-dire un asthme induit ou exacerbé par l'exposition à des agents présents dans l'environnement professionnel, représente une part importante de la charge sociale ^(25 26). De fait, les personnes touchées par cette forme d'asthme ne

peuvent pas exercer correctement leur travail et sont parfois obligées de se reconverter professionnellement ⁽²⁷⁾.

En termes économiques, les coûts directs médicaux (médicaments, consultations et hospitalisations) et non médicaux liés aux soins (l'aménagement de l'habitat, l'éviction d'allergènes, l'achat de housse antiacariens, etc.) sont relativement importants ⁽²⁸⁾. Toutefois, les coûts peuvent fortement varier entre les pays en raison des différences entre les systèmes de soins de santé et les coûts reliés aux traitements ⁽²⁸⁾. En Europe, une étude a montré que le coût moyen par année d'un patient asthmatique était de 1.583 euros ⁽²²⁾. Ce coût peut même être doublé pour les formes les plus graves de la maladie ⁽²⁹⁾. Les coûts indirects sont représentés notamment par la perte d'emploi, les conséquences de l'absentéisme scolaire et la perte de productivité ⁽³⁰⁾.

1.2.2 Facteurs de risque de l'asthme

L'asthme est une maladie complexe qui résulte de l'interrelation d'une multitude de facteurs individuels et environnementaux ^(31 32). Ces multiples facteurs sont responsables du développement et de l'expression aiguë (crise d'asthme) et chronique de l'asthme chez les patients atteints de la maladie. Étant donné que cette thèse porte sur l'asthme de l'adulte, les facteurs de risque présentés dans les sous-sections suivantes sont ceux qui concernent majoritairement l'adulte.

Facteurs individuels

Il s'agit principalement de facteurs génétiques et comportementaux.

Le *sexe* est reconnu dans la littérature comme un facteur de risque individuel ^(33 34). En effet, l'asthme précoce (< 13 ans) frappe plus souvent les garçons que les filles ⁽³⁴⁾. A *contrario*, l'asthme à l'âge adulte touche plus souvent les femmes que les hommes ^(33 34).

Le *tabac* est reconnu dans la littérature comme un facteur responsable de l'incidence de l'asthme principalement chez les femmes ^(35 36). Pour un patient asthmatique, arrêter tout comportement tabagique contribue à diminuer les effets néfastes de la cigarette en termes d'altération des paramètres inflammatoires bronchiques ainsi qu'en termes d'insensibilité aux corticostéroïdes inhalés ⁽³⁶⁾.

L'*alimentation* est aussi identifiée dans la littérature comme un facteur de risque individuel ^(37 38 39). Dans les pays industrialisés, au cours des dernières décennies, l'augmentation de la consommation de produits transformés au détriment de la consommation de fruits et légumes pourrait expliquer en partie l'augmentation de la prévalence de l'asthme ^(37 38). Selon une revue systématique de la littérature ⁽³⁹⁾, l'adoption d'un régime de type méditerranéen, la consommation régulière de fruits, légumes, et poisson sont associées

négativement à la prévalence de l'asthme. En partie liée aux pratiques alimentaires, *l'obésité* est généralement reconnue comme un facteur favorable à l'expression symptomatique de l'asthme ^(11 40 41). Bien que les mécanismes sous-jacents à la relation entre l'obésité et l'asthme ne soient pas totalement clairs, les effets démontrés de l'obésité sur le développement de l'asthme ont contribué, au cours des dernières années, à l'émergence d'un nouveau phénotype, celui de l'asthme lié à l'obésité ^(11 40 41).

Bien que la relation entre des facteurs psychologiques, tels que le *stress et la dépression*, et l'asthme soit complexe ⁽⁴²⁾, plusieurs travaux récents ont démontré que ces facteurs pouvaient entraîner le développement de l'asthme à l'âge adulte, mais aussi augmenter l'expression de la maladie ^(42 43). La littérature a également démontré que l'état d'anxiété et de dépression est plus important chez des personnes atteintes d'asthme que chez des personnes qui ne le sont pas ⁽⁴²⁾.

Les *facteurs sociaux* tels qu'un faible niveau socio-économique sont susceptibles d'avoir un effet sur l'incidence de l'asthme à l'âge adulte ^(44 45 46). De fait, plusieurs études ont notamment démontré que le niveau d'instruction et/ou le statut professionnel pouvaient impacter la survenue de l'asthme et la manifestation de son expression ^(44 45). Un faible niveau d'instruction, ainsi que l'exercice d'un emploi manuel ressortent dans la littérature comme des facteurs de risque de développement de l'asthme ^(44 45 47). Lié au niveau socio-économique, un faible niveau de littératie en santé, entendue comme « la motivation et la capacité des individus à obtenir, comprendre et utiliser des informations d'une façon qui favorise et maintient une bonne santé » ⁽⁴⁸⁾, a récemment été identifié comme un facteur pouvant entraîner, chez les personnes asthmatiques, une dégradation des symptômes, une augmentation des visites aux urgences et une diminution de la qualité de vie ^(49 50).

Facteurs environnementaux

La littérature fait état de plusieurs facteurs environnementaux responsables du développement de l'asthme.

La relation entre les *polluants de l'air extérieur* et l'exacerbation des symptômes d'un asthme préexistant est bien établie dans la littérature ^(51 52). À cet égard, il est notamment démontré qu'une concentration importante dans l'atmosphère de particules fines (PM10) et de dioxyde d'azote (NO2), typiquement lors de pics de pollution, est associée à une augmentation des symptômes d'asthme ⁽⁵³⁾, à un recours plus important aux traitements de secours ⁽⁵⁴⁾, à une augmentation des visites aux urgences pour crise d'asthme ⁽⁵⁵⁾, et à une augmentation de la mortalité ⁽⁵⁶⁾. *A contrario*, l'impact de la pollution de l'air sur

l'incidence de l'asthme est plus controversée et le niveau de preuve de cette relation est peu élevé dans la littérature (^{51 52}).

La relation entre les *polluants de l'air intérieur*, présents dans l'environnement domestique, et l'asthme a fait l'objet de diverses études (^{57 58 59 60 61}). Ainsi, il a notamment été démontré que l'usage de produits de nettoyage (sprays et désinfectants) était significativement associé avec la probabilité d'avoir un asthme à l'âge adulte (^{57 58}). D'autres études ont également montré une association statistiquement significative entre l'usage de spray et l'exacerbation des symptômes d'un asthme préétabli, principalement chez les femmes (^{59 60 61}). La présence de *moisissures* dans l'environnement domestique a aussi été identifiée dans la littérature comme un facteur de risque de développement de l'asthme et de son exacerbation, et ce principalement chez les enfants (^{62 63}), alors que les résultats sont plus controversés chez les adultes (⁶²).

Les infections virales et bactériennes sont également reconnues comme des facteurs pouvant contribuer au développement de l'asthme principalement chez l'enfant, même si la nature causale de la relation n'est pas parfaitement établie (^{64 65 66}). Ainsi, plusieurs travaux ont notamment démontré que les rhinovirus et le virus respiratoire syncytial pouvaient engendrer le développement de l'asthme chez l'enfant (^{64 65}). Chez l'adulte, contrairement à la relation bien démontrée entre les infections virales et l'exacerbation des symptômes chez une personne asthmatique avérée, la relation entre les infections virales et l'incidence de l'asthme est moins claire (⁶⁶).

Les allergènes présents dans les environnements intérieurs (e.g., les moisissures, les acariens, les animaux domestiques, les blattes) et extérieurs (e.g., les pollens) peuvent aussi contribuer à l'incidence de l'asthme, principalement chez l'enfant, et à l'exacerbation des symptômes chez les asthmatiques enfants et adultes (^{31 67 68 69}).

Environ 16% des nouveaux cas d'asthme à l'âge adulte seraient attribuables aux *expositions professionnelles* (²⁶). Ces dernières sont responsables du développement de l'asthme professionnel, c'est-à-dire un asthme induit ou exacerbé par l'exposition à des agents présents dans l'environnement professionnel (^{25 26}). Ces expositions professionnelles sont socialement distribuées, en ce sens qu'elles sont principalement présentes dans l'environnement de travail des personnes exerçant des métiers manuels. Parmi les professions à risque, on peut citer celles de boulanger, peintre, carrossier, employé de ménage ou encore coiffeur (^{25 26}).

1.3 Diagnostic et prise en charge de l'asthme

1.3.1 Diagnostic de l'asthme

Selon les récentes recommandations internationales, la Global Initiative for Asthma (GINA) ⁽¹⁾ et la European Respiratory Society (ERS) ⁽⁷⁰⁾, le diagnostic d'asthme chez les adultes repose sur 3 éléments clés :

- Des antécédents de symptômes respiratoires qui varient dans le temps et en intensité
- La démonstration d'une obstruction bronchique variable et réversible
- La démonstration d'une hyperréactivité bronchique

La dyspnée (essoufflement), le sifflement bronchique, la toux, la sensation d'oppression thoracique et la production de mucus sont des symptômes associés à l'asthme ⁽¹⁾. Ces derniers varient en intensité et dans le temps, leur manifestation est plus importante la nuit et au réveil, et ils sont habituellement déclenchés par des facteurs environnementaux (e.g., les infections virales, les allergènes, les polluants de l'air extérieur, les irritants) ou des situations de stress ⁽¹⁾. Des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (eczéma/dermatite atopique ou rhinite allergique) ou asthmatique contribuent à augmenter la probabilité d'avoir un asthme ⁽¹⁾. L'identification des symptômes d'asthme constitue la première étape du diagnostic d'asthme, mais elle n'est pas suffisante pour établir le diagnostic d'asthme et doit être complétée par d'autres mesures permettant de démontrer une obstruction bronchique variable et réversible et/ou une hyperréactivité bronchique ^(1 70).

Pour les patients se plaignant de symptômes évocateurs d'asthme, les guidelines internationales recommandent la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ^(1 70). Ces dernières correspondent en un ensemble de mesures qui permettent d'évaluer la capacité respiratoire.

Une des mesures clés des EFR est la spirométrie. Cette dernière peut se dérouler tant en première ligne qu'en deuxième ligne de soins à l'aide d'un instrument appelé le spiromètre ⁽⁷⁰⁾. Celui-ci permet de capturer différents paramètres de la fonction respiratoire dont le VEMS (volume expiratoire maximal à la première seconde) et la CVF (capacité vitale forcée, c'est-à-dire le volume total mobilisé après une inspiration et une expiration maximale), lesquels constituent les paramètres clés pour définir une obstruction bronchique ^(1 70). Cette dernière est définie par un ratio VEMS/CVF en dessous de la limite inférieure de la normale qui est fixée entre 0.65 – 0.75 en fonction de l'âge du patient adulte ^(70 71). Si le rapport est inférieur à 0.75 à l'issue de la spirométrie, les guidelines internationales

recommandent la réalisation d'un test de réversibilité pour démontrer une variabilité excessive du calibre des bronches (^{1 70}). En pratique clinique, il est recommandé un test de bronchodilatation avec un β 2-agoniste pour démontrer une réversibilité, tant en première ligne qu'en deuxième ligne de soins. Concrètement, la réversibilité positive fait référence à l'amélioration rapide du VEMS de 12% et 200ml dans les 10-15 minutes qui suivent l'inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action, à savoir 400 μ g de salbutamol (^{1 70 72}). Les dernières recommandations ERS/ATS proposent l'utilisation du seuil de 10% des valeurs prédites pour identifier une réversibilité significative (⁷³). Une réversibilité positive fait office de diagnostic de l'asthme lorsqu'elle se combine à des symptômes évocateurs.

En plus du test de réversibilité qui permet de démontrer objectivement une obstruction bronchique variable, les guidelines recommandent, pour les patients n'ayant pas été diagnostiqués asthmatiques sur la base du test de réversibilité et ayant un VEMS pré-bronchodilatation supérieur à 60% des valeurs prédites (^{74 75}), la réalisation d'un test supplémentaire permettant de démontrer la deuxième caractéristique clé de l'asthme sur le plan fonctionnel respiratoire, à savoir l'hyperréactivité bronchique (^{1 70}). En pratique clinique, le test le plus utilisé est le test de provocation bronchique à la méthacholine, un agent broncho-constricteur. Ce test est recommandé par les guidelines uniquement en deuxième ligne de soins (^{1 70}). Il permet de déterminer la concentration de méthacholine nécessaire à faire chuter le VEMS de 20% (PC20M, provocative concentration of methacholine causing 20% fall in FEV1). Concrètement, le test implique que les sujets inhalent des concentrations successivement quadruplées de méthacholine de 0,06 mg/ml jusqu'à 16 mg/ml (^{70 74}). Ensuite, le VEMS est mesuré 30 et 90 secondes après inhalation de chaque concentration. Le test s'interrompt si le VEMS chute d'au moins 20 % par rapport à sa valeur de base. Si c'est le cas, le patient est considéré comme asthmatique. Dans le cas où le VEMS du patient ne chute pas de 20% après inhalation d'une concentration de méthacholine > 16 mg/ml, la présence d'un asthme peut en principe être écartée.

Enfin, la mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé est un autre test également utilisé en pratique clinique pour établir le diagnostic d'asthme (^{1 70}). Il peut se pratiquer à la fois en première et en deuxième ligne (⁷⁰). La mesure de la fraction exhalée de NO (FeNO) a été proposée comme test diagnostique depuis une vingtaine d'années en raison de sa forte corrélation avec l'inflammation bronchique à éosinophiles (^{76 77}). Certains travaux considèrent qu'un FeNO > 40 part par billion (ppb) est le cut-off idéal pour suggérer la présence d'un asthme (⁷⁰). Toutefois, les récentes recommandations européennes proposent un seuil à 50 ppb pour obtenir une spécificité de 90% et dès lors un taux de faux positifs inférieur à 10% (⁷⁰). La place du FeNO comme outil de diagnostic de l'asthme reste

néanmoins controversée (^{78 79}) et certaines guidelines comme la GINA ne recommande pas l'utilisation de ce test pour le diagnostic d'asthme, mais souligne son importance pour aider au phénotypage de l'asthme (¹).

1.3.2 La prise en charge de l'asthme

Faute d'un traitement curatif, l'objectif de la prise en charge l'asthme, reconnue comme maladie chronique, consiste à atteindre ou à maintenir un contrôle optimal de la pathologie pour préserver la santé et la qualité de vie des patients (⁸⁰). Le niveau de contrôle de l'asthme reflète l'activité de la maladie, c'est-à-dire la fréquence et l'intensité des symptômes d'asthme et leur impact sur la réalisation d'activités tels qu'expérimentés par le patient, et ce sur une courte période de temps (s'étalant de 1 à 4 dernières semaines) (⁸¹). Le contrôle de l'asthme peut être atteint notamment en évitant certains facteurs comportementaux (e.g., tabac, alimentation) et environnementaux (e.g., les infections virales, les allergènes, les polluants de l'air extérieur, les irritants), mais aussi et surtout par la prise d'un traitement adapté (⁸²).

Les traitements médicamenteux de l'asthme sont regroupés dans deux grandes catégories : les traitements d'urgence ou de secours et les traitements de fond (¹). Les premiers correspondent à des bronchodilatateurs inhalés (bêta2-mimétiques ou agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) qui sont principalement utilisés pour soulager les crises et les exacerbations (⁸³). Les bronchodilatateurs inhalés d'action rapide (SABA = short acting beta-agonist) se distinguent des bronchodilatateurs inhalés d'action longue (LABA= long acting beta-agonist) par la durée d'action de leur principe actif, 4 à 6 heures pour les premiers et jusqu'à 12 heures pour les seconds (⁸³). Les traitements de fond correspondent aux corticostéroïdes inhalés (CSI) qui ont une action anti-inflammatoire et qui permettent de prévenir l'apparition des symptômes et limiter l'intensité des crises (⁸⁴). Les traitements de fond sont souvent associés avec des bronchodilatateurs à longue durée d'action (CSI+LABA). Les récentes recommandations du GINA (¹) proposent aussi une stratégie pharmacologique particulière, à savoir la maintenance and reliever therapy (MART). Cette approche consiste à encourager la prise de CSI+formoterol(LABA) comme traitement de fond, mais également comme traitement de secours, notamment en raison de son potentiel à prévenir et réduire les exacerbations par rapport à la stratégie de la prise continue de CSI associée à un SABA à la demande (²⁰⁰). De plus, cette simplification limitant le traitement à un seul inhalateur a le potentiel d'accroître l'adhésion thérapeutique (²⁰⁰).

Dans les recommandations du GINA (¹), la gestion de l'asthme en routine s'inscrit dans un cycle continu qui s'amorce notamment par une évaluation des symptômes et de leur contrôle, mais aussi par une évaluation de la fonction respiratoire. Ensuite, la deuxième

étape consiste en la définition d'une stratégie de prise en charge pharmacologique et non pharmacologique (e.g., arrêter de fumer, exercer une activité physique) en tenant compte des préférences du patient. Enfin, la dernière étape du cycle consiste à examiner de façon régulière la réponse au traitement. Ainsi, dans le cadre d'un suivi régulier, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme, le médecin peut décider d'augmenter la dose du traitement ou au contraire la diminuer (Fig. 1).

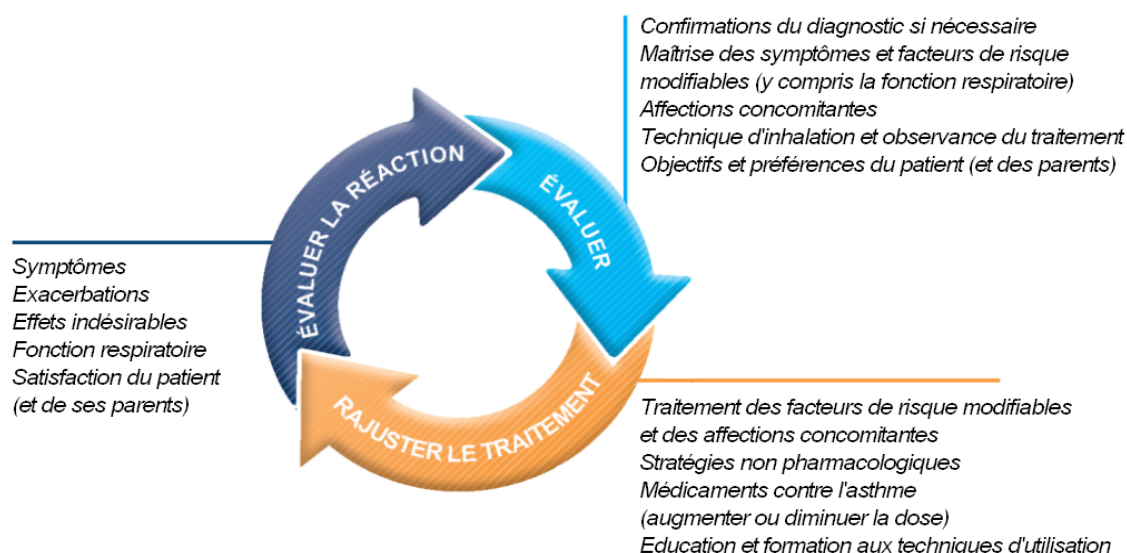


Figure 1 : le cycle de la prise en charge de l'asthme (GINA, 2020) (1)

Pour les patients diagnostiqués asthmatiques, un suivi du patient est indispensable pour évaluer la réponse au traitement proposé ⁽¹⁾. Le GINA recommande au patient asthmatique d'être vu un à trois mois après le début du traitement, puis tous les trois à douze mois en fonction de la dose du traitement de fond ⁽¹⁾. Ces visites doivent être l'occasion de faire un examen clinique et idéalement de réaliser des EFR. S'agissant des EFR, il est recommandé d'en faire au moins une tous les ans ⁽¹⁾ (Tableau 1).

Tableau 1 : Fréquence des consultations de suivi et des EFR en fonction du traitement des patients asthmatiques ⁽⁸⁵⁾

Traitement de fond (CSI)	Délai entre 2 consultations de suivi avec examen clinique (mois)	Délai entre 2 EFR (mois)
Forte dose	3	3
Dose moyenne ou faible	6	6-12
Aucun	12	12

La notion de contrôle présentée *supra*, qui est au cœur de la prise en charge de l'asthme, ne doit pas être confondue avec la notion de sévérité ⁽⁸¹⁾. La sévérité de l'asthme peut être définie comme un asthme non contrôlé nonobstant la prise régulière d'un traitement de fond, en particulier des CSI à haute dose associés à un LABA, et après exclusion des facteurs pouvant influencer le contrôle (e.g., comorbidités, cigarette, facteurs environnementaux) ^(81 86). Dans les anciennes recommandations du GINA ⁽⁸⁷⁾, la sévérité était répartie en 4 niveaux (léger intermittent, léger persistant, modéré persistant et sévère) définis à partir de la sévérité clinique de la maladie (fréquence des symptômes, fréquence des crises et fonction respiratoire) et le niveau de traitement (aucun traitement, traitement de secours à la demande et traitement de fond combiné à un traitement de secours). Toutefois, les récentes guidelines ont décidé d'abandonner cette ancienne classification de la sévérité, la jugeant inadaptée pour la gestion de l'asthme en pratique clinique chez les patients déjà traités ^(1 81 86). De fait, un asthmatique sévère peut avoir un asthme bien contrôlé grâce à la prise d'un traitement adapté à son niveau de sévérité, mais un asthmatique léger/modéré peut présenter des symptômes sévères en raison notamment d'une mauvaise adhérence thérapeutique ^(81 86). Il ne sera pas pour autant considéré comme un asthmatique sévère. Cependant, l'ancienne classification de la sévérité de l'asthme revêt un intérêt en clinique pour les patients non traités qui viennent d'être diagnostiqués pour initier le traitement ⁽⁸¹⁾.

Pour mesurer le contrôle de l'asthme, différents outils d'évaluation, principalement des questionnaires, ont été développés ⁽¹⁾. Il n'existe pas de « gold standard », mais plusieurs questionnaires ont démontré leur validité scientifique ⁽⁸⁸⁾. Parmi les différents questionnaires développés, deux en particulier, sont adaptés à la pratique clinique, l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) ⁽⁸⁹⁾ et l'Asthma Control Test (ACT) ⁽⁹⁰⁾. L'ACT est un questionnaire qui contient cinq questions évaluant principalement l'expression des symptômes et la réalisation d'activité du point de vue du patient (Tableau 2) ⁽⁹⁰⁾. Chaque question est scorée sur une échelle allant de 1 (symptômes très fréquents, limitation d'activités fréquente) à 5 (aucun symptôme, aucune limitation d'activités) ⁽⁹⁰⁾. Le score total de l'ACT correspond à l'addition du résultat obtenu à chacune des 5 questions. Des études ont établi des cut-off permettant de catégoriser l'asthme comme étant bien contrôlé (ACT ≥ 20), partiellement contrôlé (ACT compris entre 19 et 15) et non contrôlé (ACT < 15) ⁽⁹¹⁾.

Tableau 2 : Test de contrôle de l'asthme (ACT) ⁽⁹⁰⁾

1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il empêché(e) de pratiquer vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?				
Tout le temps (1)	La plupart du temps (2)	Quelque fois (3)	Rarement (4)	Jamais (5)
2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?				
Plus d'1 fois par jour (1)	1 fois par jour (2)	3 à 6 fois par semaine (3)	1 à 2 fois par semaine (4)	Jamais (5)
3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?				
4 nuits ou plus par semaine (1)	2 à 3 nuits par semaine (2)	1 nuit par semaine (3)	Juste 1 ou 2 fois (4)	Jamais (5)
4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/aérosol-doseur de secours ?				
3 fois ou plus par jour (1)	1 à 2 fois par jour (2)	2 à 3 fois par semaine (3)	1 fois ou moins par semaine (4)	Jamais (5)
5. Comment évalueriez-vous votre maîtrise de l'asthme au cours des 4 dernières semaines ?				
Pas maîtrisé du tout (1)	Très peu maîtrisé (2)	Un peu maîtrisé (3)	Bien maîtrisé (4)	Totalement maîtrisé (5)

Selon le GINA, le suivi doit être réalisé en médecine de première ligne pour la majorité des patients asthmatiques, à l'exception des sévères qui sont du ressort de la deuxième ligne de soins ⁽¹⁾. Toutefois, le GINA reconnaît que les acteurs de santé responsables de la prise en charge de l'asthme diffèrent d'un pays à l'autre en fonction de l'organisation du système de santé ⁽¹⁾. Ainsi, dans la prochaine section, il sera fait état de l'organisation de la prise en charge de l'asthme en Belgique.

Organisation de la prise en charge de l'asthme en Belgique

En Belgique, il n'existe pas de parcours de soins organisés pour l'asthme de type « trajet de soins » ⁽⁹²⁾. Il s'agit d'un dispositif, mis en place en 2009, qui organise et coordonne la prise en charge, le traitement et le suivi des patients dans le cas de deux pathologies chroniques bien définies : le diabète de type 2 et l'insuffisance rénale chronique ⁽⁹²⁾. Ce trajet de soins se concrétise par un « contrat trajet de soins » qui est signé par le patient,

le médecin généraliste et le médecin spécialiste. Ce contrat permet l'accès à des remboursements plus importants de matériels et de consultations ⁽⁹²⁾.

Faute d'un trajet de soins, très peu de données sont disponibles sur l'organisation de la prise en charge de l'asthme en Belgique. En raison du principe de libre choix du praticien par le patient, les soins en Belgique sont organisés d'une façon telle qu'il est possible pour un patient asthmatique de prendre un rendez-vous directement chez un médecin spécialiste de deuxième ligne sans être préalablement passé chez un médecin généraliste ⁽⁹³⁾. Cependant, cette forme d'organisation des soins peut conduire à une mauvaise utilisation des ressources entraînant une surconsommation de soins parfois inutiles, mais cela peut aussi et surtout favoriser un manque de coordination entre les lignes de soins ⁽⁹³⁾. En effet, selon une très récente étude menée par Seret et al. ⁽⁹⁴⁾, la gestion de l'asthme est répartie entre la première et la deuxième ligne de soins avec comme constat que la pratique médicale reste cloisonnée entre chaque ligne de soins ⁽⁹⁴⁾. Certains protocoles d'examens et rapports de consultation ne sont pas toujours diffusés vers le médecin traitant ou quand ils le sont, ils ne sont pas accompagnés d'une réelle concertation groupée entre les différents intervenants ⁽⁹⁴⁾. Seret et al. ⁽⁹⁴⁾ reconnaît l'existence et l'importance de structures de deuxième ligne dans la gestion actuelle de l'asthme en Belgique, « les cliniques de l'asthme ». Ce sont des structures non officielles érigées au sein d'hôpitaux, le plus souvent universitaires, qui proposent un accompagnement global et singulier du patient asthmatique par une équipe pluridisciplinaire (pneumologue, infirmière, kinésithérapeute, psychologue, assistant social) ⁽⁹⁴⁾. Ces structures ont, par ailleurs, le monopole de la gestion de l'asthme sévère. Néanmoins, en raison de leur caractère non officiel, la structuration des cliniques de l'asthme relève de l'initiative de certains acteurs d'un service de pneumologie. Contrairement à ce qui se passe dans le sevrage tabagique où un organisme public, le Fonds des affections respiratoires (FARES), reconnaît des centres d'aide aux fumeurs (CAF), aucune reconnaissance n'est prévue pour les cliniques de l'asthme pour lesquelles le financement de certaines activités (e.g., éducation du patient au bon usage des médicaments, collecte de données rapportées par le patient via des questionnaires) est tributaire de fonds propres. Les auteurs soulignent la nécessité de mettre en place un trajet de soins dans l'asthme où la première ligne de soins serait chargée de la détection des nouveaux cas d'asthme et de l'accompagnement des formes les moins graves, alors que les cliniques de l'asthme assureraient la mise au point de l'asthme, son suivi chronique et le traitement chez les patients souffrant de forme sévère ⁽⁹⁴⁾.

1.4 Problématiques de santé publique liées à l'asthme

Nonobstant la contribution du programme GINA, au cours des trois dernières décennies, dans l'amélioration des connaissances sur la maladie et sa prise en charge ⁽¹⁾, force est de constater la persistance de deux problématiques de santé publique prioritaires liées à l'asthme chez les adultes.

- a) Un nombre important de faux diagnostics (sous/sur-diagnostic) d'asthme est rapporté en médecine de première ligne ^(95 96)
- b) De nombreux patients diagnostiqués asthmatiques sont encore insuffisamment suivis et contrôlés ⁽¹⁸⁾.

S'agissant de la première problématique, une revue de la littérature rapporte un important déficit dans la validité du diagnostic d'asthme en médecine de première ligne, avec 54% de sous-diagnostic, entendu comme des patients vivant avec la maladie asthmatique mais qui n'ont pas été identifiés comme étant atteints de la maladie, et 34% de sur-diagnostic, entendu comme un patient ayant été identifié comme asthmatique alors qu'il n'est pas porteur de la maladie ⁽⁹⁶⁾. Ces chiffres sont en lien avec une récente revue de la littérature publiée par Aaron et al. ⁽⁹⁵⁾. Dans cette revue les auteurs identifient différentes études montrant une prévalence du sous-diagnostic d'asthme assez importante qui varie entre 20% et 73% selon les études ⁽⁹⁵⁾. En ce qui concerne le sur-diagnostic, les auteurs identifient différentes études dont une qu'ils ont menée, dans laquelle ils rapportent 33% de sur-diagnostic en médecine de première ligne ⁽⁹⁷⁾. Ce nombre important de diagnostics erronés d'asthme peut notamment s'expliquer par une sous-utilisation des spiromètres de la part des médecins généralistes, mais également par un manque d'expression ou un sous-reporting des symptômes de la part du patient ⁽⁹⁵⁾. Par ailleurs, ce nombre important de diagnostics erronés d'asthme peut engendrer des conséquences néfastes pour le patient et pour le budget des soins de santé ⁽⁹⁸⁾. En effet, un sous-diagnostic peut résulter en une augmentation de la morbidité et de la mortalité, alors que le sur-diagnostic peut résulter en un traitement inapproprié avec de possibles effets secondaires et des coûts associés pour le patient, mais aussi pour le système de santé (traitement inapproprié remboursé) ⁽⁹⁹⁾. Enfin, Aaron et al. ⁽⁹⁵⁾ proposent des pistes pour réduire le sous/sur-diagnostic de l'asthme en première ligne de soins telles que le développement de nouveaux outils permettant aux patients de rapporter leurs symptômes respiratoires, l'augmentation de l'implémentation et de l'utilisation des spiromètres par les médecins généralistes, mais aussi l'initiation d'un traitement pour asthme seulement après avoir réalisé une spirométrie.

En ce qui concerne la deuxième problématique, plusieurs études font état d'un nombre important de patients asthmatiques non contrôlés et des conséquences que cette situation entraîne notamment en termes d'impact sur la qualité de vie de ces patients (^{100 101}). Ainsi, il a notamment été démontré dans une étude transversale menée en Europe occidentale (France, Italie, Espagne, Allemagne et Royaume-Uni) et répétée sur 3 années différentes (2006, 2008 et 2010), que la proportion de patients asthmatiques non contrôlés était de 54%, 57% et 55% en 2010, 2008 et 2006 respectivement (¹⁰¹). Il a également été montré qu'un faible niveau de contrôle de l'asthme était significativement associé avec une moins bonne qualité de vie (¹⁰¹). Une étude menée par Demoly et al. (¹⁰⁰) a montré que, comparativement aux patients ayant un asthme contrôlé, les patients asthmatiques non contrôlés étaient notamment significativement associés à un faible niveau d'éducation, à un BMI élevé et à un état dépressif important. D'autres travaux ont également démontré une association forte entre un faible niveau de contrôle de l'asthme et une faible adhésion thérapeutique (^{102 103}). La littérature rapporte à ce titre que seulement 30-40% des patients asthmatiques seraient adhérents à leur traitement (^{104 105}). Or, selon un rapport de l'OMS, améliorer l'adhésion du patient à un traitement chronique pourrait s'avérer plus bénéfique que n'importe quel nouveau traitement pharmacologique (¹⁰⁶).

En conclusion, l'asthme est un problème de santé publique majeur caractérisé par une prévalence et une morbidité importantes. Il s'agit d'une maladie chronique avec laquelle les patients doivent vivre au quotidien et qui peut avoir des effets délétères pour le patient et pour le budget des soins de santé notamment quand elle est sous/sur-détectée, mais également quand elle est non maîtrisée. Or, la littérature rapporte l'existence d'un nombre important de faux diagnostics d'asthme, mais également un nombre important de patients diagnostiqués asthmatiques insuffisamment contrôlés. Face à ces défis de santé publique imposés par l'asthme, reconnue comme maladie chronique, plusieurs travaux considèrent l'engagement du patient comme une solution (^{107 108}). Que signifie cette notion ? Comment a-t-elle émergé et par quels moyens peut-elle être mise en œuvre ? La réponse à ces différentes questions sera abordée dans le chapitre suivant.

Chapitre 2

L'engagement du patient : un levier face aux défis de santé publique imposés par l'asthme

Chapitre 2. L'engagement du patient : un levier face aux défis de santé publique imposés par l'asthme

Ce deuxième chapitre sera divisé en trois sections principales. Premièrement, la notion d'engagement du patient fera l'objet d'un éclaircissement sémantique. Deuxièmement, il sera fait état, brièvement, du contexte d'émergence de l'engagement du patient et les principaux modèles conceptuels situant et organisant l'engagement du patient seront présentés. Enfin, les principales initiatives contribuant à une forme d'engagement du patient seront exposées.

2.1. Définitions

Il n'existe pas dans la littérature un consensus sur une manière de définir l'engagement du patient ⁽¹⁰⁹⁾. Selon Higgs et al. ⁽¹⁰⁹⁾, les références multiples et variées à l'engagement du patient dans la littérature, combinées aux preuves émergentes de son potentiel à influencer la qualité des soins ^(107 108), constituent un cas pertinent pour mener une analyse approfondie visant à élaborer une définition en déterminant les attributs essentiels du concept. En mobilisant comme méthode une analyse conceptuelle, Higgs et al. ⁽¹⁰⁹⁾ définissent l'engagement du patient comme :

« The patient's desire and ability to actively choose to participate in care in a way uniquely appropriate to the individual in cooperation with a healthcare provider or institution, with the aim of maximizing outcomes or experiences of care ».

Selon les auteurs ⁽¹⁰⁹⁾, cette définition comporte 4 dimensions :

- *La personnalisation*, qui désigne la nécessité de fonder les interventions ou les stratégies de soins sur les besoins et les préférences de chaque patient.
- *L'accessibilité*, qui désigne la capacité du patient à obtenir les ressources informationnelles ou institutionnelles nécessaires à sa santé.
- *L'implication*, qui désigne les facteurs cognitifs et/ou émotionnels qui incitent le patient à exploiter les ressources disponibles.
- *L'alliance thérapeutique*, qui renvoie aux éléments qui soutiennent la relation patient-soignant, tels que la qualité de l'interaction clinique, la communication, l'empathie ou la compréhension mutuelle.

Cette définition et les dimensions de cette définition sont en lien avec une définition proposée récemment par O. Gross ⁽¹¹⁰⁾ dans un ouvrage qui retrace synthétiquement

l'émergence de l'engagement du patient, ses principes, ses formes et ses limites. O. Gross définit l'engagement du patient comme ⁽¹¹⁰⁾ :

« Des actions entreprises dans la durée par des patients, en collaboration avec des professionnels, pour améliorer leur santé et/ou le système de santé, au moyen de leurs savoirs expérientiels et des compétences requises par leur engagement spécifique ».

2.2. Ancrage épistémologique et modèles conceptuels

2.2.1 D'un patient passif à un patient actif

Dès le début du 20^{ème} siècle et jusqu'aux années 60-70, le modèle de soins est marqué par un « paternalisme médical » ^(111 112 113). Selon ce modèle, la relation de soins est asymétrique et à sens unique en termes de savoir et de pouvoir. Elle met en relation un malade ignorant et passif face à un médecin actif qui détient le pouvoir grâce à ses connaissances scientifiques médicales ^(111 112 113). Au début des années 50, le sociologue américain Talcott Parsons va s'intéresser à cette relation sociale médecin-malade asymétrique ⁽¹¹³⁾. La maladie représente une déviance à la fois biologique par rapport aux normes de la santé, mais aussi une déviance sociale, en ce sens que la personne malade n'est plus en mesure d'assurer ses rôles sociaux habituels, notamment professionnels ⁽¹¹³⁾. Ainsi, le rôle du médecin vise à la guérison de la maladie, mais également à la restitution de l'ordre social ébranlé par la maladie. Bien qu'asymétrique cette relation est néanmoins consensuelle, car le patient reconnaît le pouvoir et les compétences techniques du médecin ⁽¹¹³⁾.

Ce modèle de soins va toutefois faire l'objet d'une remise en question dans les années 70-80 en raison de différents facteurs principalement sanitaires et sociaux ^(111 112 113). Tout d'abord, la progression des maladies chroniques, pour lesquelles une guérison n'est pas possible, rend compliqué une prise en charge individuelle de tous les instants ^(114 115). Cette situation va, dès lors, contribuer au bouleversement du rôle de « guérisseur » du médecin et l'amener à adopter un nouveau rôle qui vise à aider le patient à se prendre en charge et à gérer sa maladie au quotidien ^(114 115). Avec les maladies chroniques qui tendent aujourd'hui à supplanter les maladies aiguës, la relation sociale sous la forme d'un médecin actif devant un patient passif paraît obsolète et dépassée. Ensuite, à la fin du 20^{ème} siècle, le modèle paternaliste va être mis à mal avec l'émergence des crises sanitaires dont celle du SIDA qui est révélatrice d'une défaillance du savoir médical et de sa fonction de guérison ^(111 112). Cette situation va engendrer l'irruption de nouveaux savoirs, ceux des malades eux-mêmes qui vont s'organiser, en groupements et associations, pour faire contrepoids au savoir médical en alertant notamment sur les effets secondaires des traitements. En plus de l'élévation générale du niveau d'instruction, l'émergence

d'internet va permettre aux patients d'augmenter leurs connaissances médicales et contribuer à développer, chez des patients, une attitude plus critique face au corps médical, qui se marque notamment par une volonté de ne plus subir le soin et de disposer d'une relative autonomie ⁽¹¹³⁾. À tout cela s'ajoute aussi la perte de sens et de l'épuisement des professionnels de la santé qui donne des ailes à une nouvelle vision de la relation de soin, moins utilitariste, plus relationnelle et surtout plus humaniste ⁽¹¹⁰⁾. Ces différentes évolutions vont impacter la relation de soins. D'une relation de soins asymétrique et consensuelle centrée sur la maladie et son éradication, la situation a évolué vers une relation de soins davantage complémentaire et centrée sur le patient et ses préférences ⁽¹¹³⁾.

Cette mouvance générale vers plus de reconnaissance de la voix des patients va finir par être institutionnalisée en Belgique par la loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients ⁽¹¹⁶⁾. Cette dernière confère aux patients de nombreux droits tels que le libre choix de son praticien, le droit à un consentement libre et éclairé, le droit à l'information sur son état de santé, ou le droit de consultation de son dossier médical. Avant l'adoption de cette loi, toute forme d'implication du patient dans la relation de soins était limitée. Cependant, cette loi se limite principalement à la relation clinique et n'institutionnalise pas nécessairement des démarches qui permettraient au patient de devenir acteur de sa santé et de ses soins.

2.2.2 Vers un patient engagé

Pour répondre aux nouvelles évolutions présentées ci-dessus, la littérature appelle au développement de stratégies de santé disruptives ^(117 118 119). En ce sens, de multiples travaux considèrent l'engagement des patients comme un levier pour participer, de manière active et dynamique, à l'amélioration générale de la santé des populations ainsi que de la qualité et de la sécurité des soins ^(107 108).

Toutefois, il n'y a pas dans le monde scientifique un consensus sur une façon de situer et d'organiser cet engagement du patient dans le système de santé. De fait, dans la littérature, une pluralité d'approches existent pour désigner une forme de contribution du patient à ses soins et au service du système de santé telles que, « patient-centred care », « patient activation », « patient empowerment », « patient engagement », « patient partnership » ^(120 121 122 123). Sans nier les enjeux liés à l'épistémologie et aux origines mêmes des différentes approches citées, le peu de consensus, le recouvrement partiel entre les notions et les frontières étroites, voire poreuses entre les concepts entraînent une confusion potentielle auprès des acteurs de terrain, ne facilitant pas la mise en pratique d'une forme de participation du patient ⁽¹²⁴⁾. En conséquence, il convient de dépasser les frontières conceptuelles et tendre vers un cadre global pour guider toutes les

interventions d'implication du patient aux différents niveaux du système de santé. En ce sens, un modèle mérite une attention particulière, *le modèle du patient partenaire de soins* développé par l'Université de Montréal, qui propose d'impliquer le patient dans une perspective globale du système de santé ⁽¹²⁵⁾.

2.2.3 Le Modèle du patient partenaire de soins de l'Université de Montréal

L'approche patient partenaire de soins (APPS) est définie au Canada comme l'engagement des patients à la fois dans leur processus de soins et dans l'amélioration de la qualité des soins et des services ⁽¹²⁶⁾. L'APPS s'appuie sur une série de principes fondateurs (Tableau 3).

Tableau 3 : les principes fondateurs de l'APPS ⁽¹²⁷⁾.

1.	L'habilitation progressive du patient et de ses proches à faire des choix de santé libre et éclairé
2.	La reconnaissance des dimensions psychologiques, culturelles, voire spirituelles du partenariat
3.	La reconnaissance qu'une décision de soins de qualité est adaptée aux spécificités du contexte du patient et de ses proches et ne s'appuie pas uniquement sur des facteurs de succès et de risque d'échecs
4.	La reconnaissance du savoir expérientiel du patient et de ses proches ainsi que leur capacité à développer une compétence de soin
5.	La nécessité de former le patient et ses proches pour les habilitier à devenir des acteurs à part entière du processus de soins
6.	La nécessité de travailler dans le cadre d'équipe multi-professionnelles qui intègre le patient et ses proches, en collaboration étroite les uns avec les autres
7.	La nécessité d'une évaluation commune et d'un partage des risques entre l'équipe, le patient et ses proches
8.	La reconnaissance que le patient et ses proches sont des acteurs incontournables dans la formation de leurs pairs et des futurs professionnels de la Santé

L'APPS considère le patient comme un membre à part entière – un partenaire – de l'équipe de soins, au même titre que les autres professionnels ^(125 128). Cette approche considère comme capitale la reconnaissance de l'expérience de vie avec la maladie du patient. Cette expérience devient une source riche de savoir, essentielle pour la prise de décision ^(125 128). Ce savoir expérientiel du patient est défini comme les « savoirs du patient, issus du vécu de ses problèmes de santé ou psychosociaux, de son expérience et de sa connaissance de la trajectoire de soins et services, ainsi que des répercussions de ces problèmes sur sa vie personnelle et celle de ses proches » ⁽¹²⁹⁾. Les savoirs expérientiels des patient, considérés comme la pierre angulaire de l'APPS, appellent à un rééquilibrage des rapports de pouvoir

entre les professionnels de santé et les malades, en se positionnant comme complémentaires aux savoirs scientifiques des soignants ⁽¹³⁰⁾. Partant de cette base théorique, l'Université de Montréal va développer un modèle multidimensionnel du continuum de l'engagement du patient inspiré des travaux de Carman et al. ⁽¹³¹⁾. Ce *Modèle de Montréal* se décline aux trois niveaux du système de santé : dans la dispensation directe des soins (micro) ; dans l'organisation des services et de la gouvernance dans les établissements de santé (méso) ; dans l'élaboration des politiques de santé (macro) ; mais aussi dans les activités de recherche et dans la formation des professionnels de santé (Fig. 2).

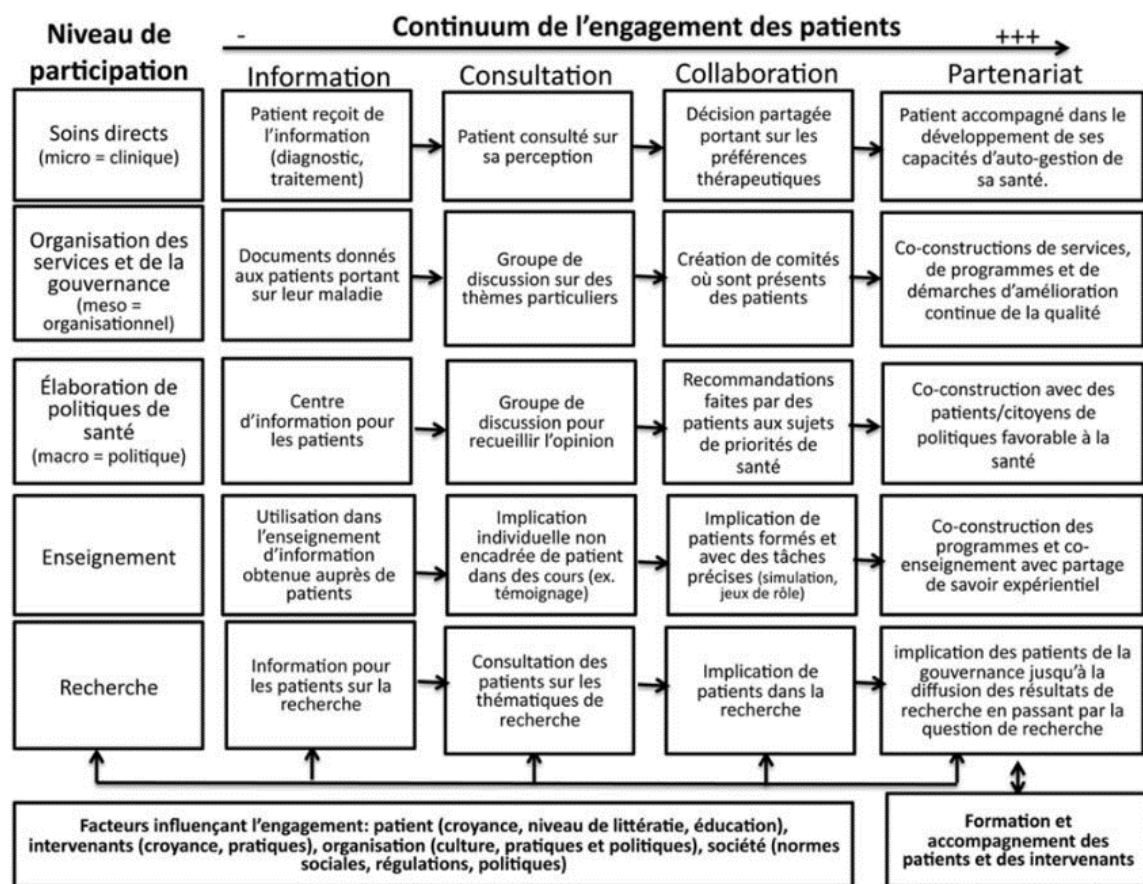


Figure 2. Modèle de « patient partenaire » de Montréal (125)

Ainsi, dans chaque domaine d'activité, l'engagement du patient peut s'opérer de manière plus ou moins intense : de la simple information à un véritable partenariat qui en sont les deux extrêmes. Le Modèle souligne également l'importance des facteurs individuels et structurels dans l'influence du degré d'engagement ⁽¹²⁵⁾. De fait, le degré d'engagement du patient est notamment lié au patient lui-même (ses valeurs, son expérience, son niveau

d'éducation, sa confiance en soi...), aux valeurs des établissements, prônant ou pas l'implication du patient au sein des activités, mais aussi aux politiques en vigueur et aux normes sociales valorisant l'implication du patient et des citoyens.

En bref, ce Modèle de Montréal propose un cadre général pour guider toutes les interventions d'engagement du patient aux différents niveaux du système de santé ⁽¹²⁶⁾. La présente thèse porte principalement sur le niveau de la relation de soins (micro). À cet égard, ce modèle considère que la mise en œuvre et l'atteinte d'un partenariat de soins (niveau micro) requiert une série de principes fondateurs. Parmi les différents principes fondateurs, le Modèle de Montréal porte à son apogée la reconnaissance du savoir expérientiel du patient. En ce sens, O. Gross ⁽¹¹⁰⁾ rejoint la logique des principes fondateurs du modèle puisqu'elle considère que la mise en œuvre d'une forme de partenariat de soins nécessite de connaître ou du moins d'être fondée sur les préférences des patients. À ce sujet, elle ajoute que l'identification des préférences du patient peut se faire notamment au moyen d'outils de mesure de la qualité des soins perçue par le patient, à savoir les patient-reported outcome measures (PROMs) ⁽¹¹⁰⁾. Toutefois, à côté des PROMs, il existe d'autres initiatives contribuant à l'engagement du patient dans ses soins telles que la « Shared-Decision Making » (SDM), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) ou le self-management ⁽¹³²⁾. Ces dernières font l'objet d'une succincte présentation dans la sous-section qui suit.

2.3 Initiatives au service de l'engagement du patient dans la relation de soins

Depuis les années 90, diverses initiatives basées sur l'engagement du patient et la logique de soins *avec* le patient ont été développées ⁽¹¹¹⁾.

Une première approche est la SDM ou « prise de décision partagée » qui décrit un processus au cours duquel praticien(s) et patient choisissent une option de soins d'un commun accord, lequel est fondé à la fois sur les éléments de preuve scientifique et sur les préférences des patients ^(110 133). Le processus décisionnel est guidé par le médecin, mais le patient, à l'aide de ses savoirs expérientiels et ses préférences, est invité à avoir un rôle actif dans le processus en se positionnant en fonction des éléments qui lui sont transmis ^(110 133). À cet égard, des outils d'aide à la décision existent pour de nombreuses pathologies et ont principalement été développés dans les pays anglo-saxons ^(110 133). Ils permettent d'aider le patient à explorer, avec l'aide de son médecin, les conséquences de chacun de ses choix en termes d'impact sur sa qualité de vie ^(110 133).

Outre la SDM, d'autres approches ont vu le jour. C'est notamment le cas du self-management ⁽¹³⁴⁾ aux Etats-Unis et de l'ETP ⁽¹¹⁵⁾ en Europe. Ces deux approches mettent

au premier plan la reconnaissance du savoir expérientiel des patients et le développement de leurs propres compétences afin d'accroître leur autonomie et leur capacité à se prendre en charge ⁽¹¹¹⁾. S'agissant de l'ETP, l'OMS a publié un rapport en 1998 ⁽¹³⁵⁾ dans lequel figure la définition suivante: « l'éducation thérapeutique du patient a pour but de former les patients à l'autogestion, à l'adaptation du traitement à leur propre maladie chronique, et à leur permettre de faire face au suivi quotidien... L'éducation thérapeutique du patient doit être réalisée par des soignants formés à l'éducation du patient, et doit être conçue pour permettre au patient (ou à un groupe de patients et aux familles) de gérer le traitement de leur maladie et de prévenir les complications, tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie ». L'ETP vise ainsi le développement de compétences pour aider le patient à vivre de manière optimale sa vie avec la maladie. À ce sujet, la Haute Autorité Sanitaire française (HAS, 2007) ⁽¹³⁶⁾ distingue les compétences d'autosoins, des compétences d'adaptation. Les compétences d'autosoins renvoient aux savoirs et savoir-faire nécessaires pour modifier les effets de la maladie sur la santé physique (e.g., soulager des symptômes, prendre en compte les résultats d'une automesure, réaliser des gestes techniques et de soins, adapter les doses de médicaments), tandis que les compétences d'adaptation sont davantage d'ordre psychosocial, aidant le patient à vivre au mieux de manière quotidienne avec la maladie (e.g., se connaître soi-même avoir confiance en soi, savoir gérer ses émotions, développer un esprit critique, développer des compétences en matière de communication). Ces compétences sont complémentaires et visent à améliorer la santé de l'individu et sa qualité de vie ⁽¹³⁵⁾, mais contribuent aussi à renforcer l'engagement du patient dans ses soins ⁽¹¹¹⁾.

À côté des initiatives présentées ci-dessus, plusieurs travaux positionnent, depuis peu, l'utilisation des PROMs en pratique clinique comme un moyen d'engager le patient ^(110 137 138). Au cours des deux dernières décennies, une constellation d'outils de mesure de la qualité des soins perçue par le patient a vu le jour, chacun visant un usage particulier et bien défini ⁽¹³⁹⁾. Cependant, qu'entend-on réellement par PROM ? Quel est le contexte d'émergence de cette notion ? Quels usages et quelles finalités animent les différents PROMs ? La réponse à ces questions étroitement liées sera exposée dans le chapitre suivant.

Chapitre 3

**De l'usage des PROMs en recherche à leur usage en
pratique clinique : vers un outil au service de
l'engagement du patient asthmatique dans ses
soins ?**

Chapitre 3. De l'usage des PROMs en recherche à leur usage en pratique clinique : vers un outil au service de l'engagement du patient asthmatique dans ses soins ?

Ce troisième chapitre sera divisé en 5 sections principales. Dans la première section, la notion de PROM et ses dérivés seront définis. La deuxième section retracera l'origine des PROMs et de leur utilisation. La troisième section présentera les différents usages possibles des PROMs dans les systèmes de santé et se focalisera principalement sur le niveau micro. La quatrième section abordera l'usage qui est fait des PROMs dans le système de santé belge. La cinquième section traitera de l'usage des PROMs dans l'asthme.

Ce troisième chapitre a notamment été élaboré en mobilisant le contenu d'un article de revue narrative de littérature, « la qualité de vie dans le champ médical : bref aperçu de son origine, de sa sémantique, de ses instruments de mesure et de leur utilisation en clinique », que nous avons publié dans la *Revue médicale de Liège* ⁽¹⁴⁰⁾.

3.1. Définitions

C'est au début des années 2000, dans le cadre de nouveaux traitements testés dans des essais cliniques, que la Food Drug Administration (FDA) propose une première définition formelle du patient-reported outcome (PRO) dont la version actualisée de 2009 ⁽¹⁴¹⁾ est reprise par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ⁽¹⁴²⁾ et le milieu académique ⁽¹⁴³⁾ :

« Any outcome evaluated directly by the patient himself and based on patient's perception of a disease and its treatment(s) is called patient-reported outcome (PRO). The term PRO is proposed as an umbrella term to cover both single dimension and multi-dimension measures of symptoms, health-related quality of life (HRQL), health status, adherence to treatment, satisfaction with treatment ». ⁽¹⁴²⁾

Les PRO sont donc des résultats rapportés directement par le patient basés sur sa perception de la maladie et de son impact sur la vie, ainsi que sa vision des traitements. La définition présentée ci-dessus fait référence à une notion importante en santé publique, à savoir la qualité de vie liée à la santé (QVLS), qui mérite une clarification sémantique. La littérature distingue la QVLS de la qualité de vie ^(140 144).

Nonobstant l'absence de consensus scientifique sur une définition de la notion de qualité de vie, celle qui est la plus communément admise dans le monde scientifique émane de l'OMS qui positionne la qualité de vie dans le champ de la santé publique ⁽¹⁴⁵⁾. Il s'agit de « la perception qu'a l'individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture

et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement » ⁽¹⁴⁶⁾. Ainsi, ce concept complexe, subjectif et multidimensionnel ne peut être réduit à la seule notion d'état de santé dont il se distingue par ailleurs ⁽¹⁴⁷⁾. Pour montrer que ces deux notions ne peuvent pas être utilisées de façon interchangeable, Moons et al. ⁽¹⁴⁸⁾, s'appuient sur un exemple. Un pêcheur paraplégique, qui a de façon évidente un mauvais état de santé en termes de mobilité, peut avoir une bonne qualité de vie subjective s'il est encore capable de pêcher, bien qu'il le fasse depuis une chaise roulante.

Néanmoins, l'état de santé constitue un aspect important de la qualité de vie. En conséquence, la notion de « qualité de vie liée à la santé » (QVLS), en anglais « health-related quality of life », fut élaborée pour appréhender les perceptions subjectives des individus se rapportant à l'état de santé, la maladie, le handicap, l'incapacité et l'efficacité des traitements ⁽¹⁴⁹⁾. En réduisant l'étude de la qualité de vie aux effets induits par l'état de santé, la notion de qualité de vie liée à la santé ne tient pas directement compte de certaines dimensions de la qualité de vie telles que les aspects culturels, politiques ou sociétaux ⁽¹⁵⁰⁾.

3.1.1 PROMs génériques, PROMs spécifiques et PREMs

L'ajout du M, pour *measure*, dans la foulée du terme PRO renvoie à l'instrument de mesure (e.g., questionnaires, échelles) qui est utilisé pour mesurer les PRO. La littérature distingue les PROMs génériques, des PROMs spécifiques ^(139 151 152). Les premiers sont des questionnaires généraux qui sont adaptés pour l'ensemble des patients, quel que soit leur problème de santé, qu'ils soient sains ou malades. Les deux instruments les plus utilisés internationalement, tant en recherche clinique qu'en pratique clinique, sont l'EuroQol-5D (EQ-5D) ⁽¹⁵³⁾ et le 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) ⁽¹⁵⁴⁾. À titre d'illustration, l'EQ-5D est le fruit d'un travail mené par un groupe de chercheurs européens, l'EuroQol group ⁽¹⁵³⁾. Il comporte 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie personnelle, les activités courantes, les douleurs et l'anxiété et la dépression. *A contrario*, les PROMs spécifiques sont des questionnaires qui sont adaptés à une pathologie bien spécifique (e.g., l'asthme), à un groupe de pathologies (e.g., les maladies respiratoires chroniques), à un domaine (e.g., la douleur) voire à une partie du corps (e.g., les yeux). À titre d'exemple, plusieurs instruments ont été développés dans le domaine des maladies respiratoires et plus particulièrement dans l'asthme. S'agissant de cette pathologie, il existe un instrument de mesure de la QVLS, l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) ⁽¹⁵⁵⁾ qui est énormément utilisé en recherche clinique et dans une moindre mesure en pratique clinique. Ce

questionnaire validé scientifiquement comporte 32 items répartis dans 4 dimensions différentes : les symptômes (12 items), la limitation des activités (11 items), la fonction émotive (5 items) et les stimuli environnementaux (4 items).

Chaque type (générique ou spécifique) de PROMs présente des avantages et des inconvénients. Dans le tableau 4 sont recensés les principaux avantages et inconvénients identifiés par Nixon et al. ⁽¹⁵⁶⁾.

Table 4 : Avantages et inconvénients des PROMs génériques et spécifiques

	Instruments génériques	Instruments spécifiques
Avantages	▪ Compatibles pour un large éventail de pathologies ▪ Utiles pour comparer les traitements de différents groupes de patients ▪ Utiles pour générer des données normatives auprès de populations en bonne santé ▪ Utiles pour évaluer l'effet des nouvelles technologies de soins de santé lorsque les effets thérapeutiques sont incertains	▪ Pertinence des dimensions eu égard à la pathologie ▪ Sensibles aux changements de santé cliniquement importants
Inconvénients	▪ Pertinence limitée lorsqu'ils sont appliqués à une population de patients spécifiques ▪ Moins sensibles aux changements cliniquement importants dans les domaines spécifiques à une pathologie	▪ Non pertinents pour les populations de patients non atteints de la pathologie spécifique ▪ Pas utiles pour des comparaisons avec la population générale ▪ Peuvent empêcher de détecter les effets secondaires ou imprévus d'un traitement

À côté des PROMs, qui mesurent la qualité des résultats de santé perçue par le patient, existent les Patient-reported experience measures (PREMs), qui mesurent la qualité du processus de soin perçu par le patient ^(139 151 152). Alors que les PROMs capturent toute une série d'informations sur la manière dont le patient perçoit sa santé et sa vie avec la maladie, les PREMs capturent toute une série d'informations sur la manière dont le patient vit son processus de soins, ainsi que la manière dont il expérimente des soins reçus ^(139 151 152). Les PREMs mesurent notamment la manière dont le patient vit sa relation avec les professionnels de santé et avec les services de santé (e.g., la qualité des informations

reçues, l'attention portée à la douleur du patient, les délais d'attente entre les rendez-vous, l'accessibilité aux services de soins). Contrairement aux PROMs, les PREMs n'ont pas été traités dans cette thèse principalement en raison de critères de faisabilité. La principale source de données (la base de données de vie réelle de la clinique de l'asthme du CHU de Liège) à partir de laquelle la majorité de nos travaux de recherche ont été réalisés ne consignait pas de données de type PREMs. Or, le fait que la clinique de l'asthme du CHU de Liège collecte des PROMs, mais ne les utilise pas de façon systématique en pratique clinique et dans la recherche du moins comme principal outcome, a constitué la base de notre questionnement, ce qui nous a amené à mettre la focale sur les PROMs plutôt que les PREMs.

3.1.2 Conclusions

En conclusion, contrairement au terme PROM qui renvoie à l'instrument de collecte des données, le terme PRO embrasse un contenu conceptuel large et varié ⁽¹⁵⁷⁾. En effet, les PROMs sont des outils qui permettent de mesurer des concepts tels que l'état de santé, la qualité de vie liée à la santé ou l'adhésion au traitement. À cet égard, avant d'être reconnu institutionnellement au début des années 2000 par la FDA, les PROMs trouvent leur origine dans deux ensembles d'initiatives ⁽¹⁴³⁾. Les premières concernent la mesure des effets des politiques de santé sur la qualité de vie des patients ⁽¹⁴³⁾. Les secondes concernent l'évaluation de l'efficacité des nouveaux médicaments dans le cadre des essais cliniques sur la qualité de vie des patients ⁽¹⁴³⁾. Dans la section suivante, sera brièvement retracé l'origine des PROMs et de leur utilisation, qui est étroitement liée à l'émergence de la notion de qualité de vie dans le champ médical, c'est-à-dire la recherche clinique, puis dans un second temps la pratique clinique.

3.2. Origine des PROMs et de leur utilisation

L'origine des PROMs est étroitement liée à l'émergence de la notion de qualité de vie dans le champ médical. Celle-ci peut s'expliquer par différents facteurs.

Au cours du siècle dernier, la structure démographique globale a changé. L'espérance de vie a augmenté notamment du fait de l'amélioration des thérapies médicales ⁽¹⁴⁸⁾. Cette évolution a engendré, plus particulièrement dans les pays industrialisés, une transition épidémiologique où l'effondrement des maladies infectieuses a laissé la place aux maladies non transmissibles cliniquement gérables ⁽¹⁵⁸⁾. Face à ce nouveau tableau épidémiologique, les mesures objectives de l'état de santé des populations, telles que la mortalité et la morbidité, ne semblent plus suffisantes ⁽¹⁵⁹⁾. Le monde académique et le monde politique vont donc appeler au développement de nouvelles mesures de l'état de santé des populations ⁽¹⁶⁰⁾.

Ces nouvelles mesures vont apparaître dans un contexte sociopolitique particulier. Les bouleversements sociaux des années 60-70 vont participer à la diffusion d'idées de démocratie participative et d'autogestion trouvant un écho dans le monde universitaire ⁽¹⁶¹⁾. À cet égard, la médecine n'échappera pas à ces bouleversements et fera l'objet de contestations ⁽¹⁶²⁾. L'attitude paternaliste des professionnels de santé est remise en question au nom de valeurs égalitaires respectueuses du point de vue du patient ⁽¹⁶²⁾. Par ailleurs, on remet en question l'unique contribution de la médecine dans l'accroissement de l'espérance de vie, au profit d'une amélioration substantielle des conditions sociales et économiques ainsi que du niveau d'hygiène et de nutrition de la population. Selon Benamouzig, c'est dans ce contexte que vont émerger, à côté des mesures objectives de l'état de santé en phase avec le paradigme biomédical, des mesures fondées sur des éléments subjectifs directement rapportés par le patient telle que la qualité de vie ⁽¹⁶²⁾.

C'est en 1966 qu'on voit apparaître de manière explicite la notion dans le champ médical à travers un éditorial intitulé « Medecine and quality of life » ⁽¹⁶³⁾ publié par Elingkton dans la revue *Annals of Internal Medicine*. Dans cet éditorial, l'auteur souligne que les nouvelles technologies médicales, plus particulièrement les procédures de transplantation rénale et de dialyse chronique, amènent les cliniciens à se poser de nouvelles questions concernant la valeur de la vie humaine. Ainsi, se pose notamment la question de savoir si la dialyse chronique fournit une vie qualitativement satisfaisante chez les patients concernés. Depuis la parution de l'éditorial d'Elingkton en 1966, le nombre de contributions scientifiques relatives à ce sujet a grandi de façon exponentielle. En effet, la recherche d'articles dans Pubmed avec le mot-clé « quality of life » aboutit à l'identification de 259.445 sources entre 1966 et 2022 (Fig.3).

Dès les années 70, les mesures de qualité de vie se propagent dans le champ médical, et plus particulièrement en recherche clinique, avec comme objectif principal d'évaluer les effets des traitements thérapeutiques sur les patients ⁽¹⁶⁴⁾. S'appuyant sur des données subjectives recueillies auprès des patients, les mesures de qualité de vie développées dans le champ médical ont l'avantage de pouvoir bénéficier des avancées déjà accomplies dans d'autres domaines tels que la statistique, la sociologie, l'économie et la psychologie ⁽¹⁶²⁾.

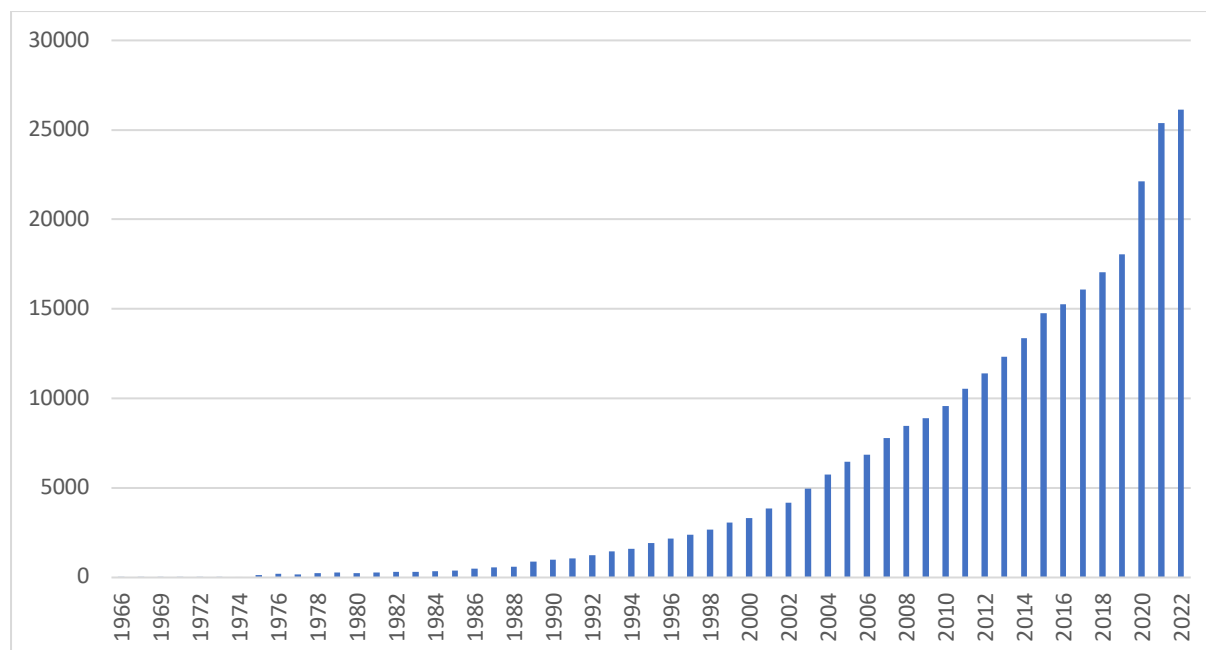


Figure 3 : Nombre de publications dans la base de données de Pubmed (1966-2022) faisant référence au mot clé "quality of life".

La recherche a été effectuée le 27 décembre 2022 sur la base de données de « pubmed.ncbi.nlm.nih.gov ». L'identification des articles a été réalisée à partir du MeSH (Medical Subject Headings) term « quality of life ». Sur le graphique, l'axe des ordonnées représente le nombre de publications faisant référence au MeSH term « quality of life ».

L'axe des abscisses représente le temps en année.

Au tournant des années 80, l'utilisation de mesures de la qualité de vie dans le champ médical continue de croître et la part d'études médicales se référant uniquement à des mesures cliniques objectives décroît ⁽¹⁶⁵⁾. La hausse des dépenses de santé dans les États occidentaux va favoriser le développement dans le champ médical de mesures de qualité de vie à usages économiques destinées à évaluer l'efficacité des stratégies de soins à partir de la qualité perçue par les patients ⁽¹⁶⁶⁾. Ainsi, dans une optique de rationalisation des coûts, des problématiques cliniques vont être appréhendées par des économistes ⁽¹⁶⁷⁾. De nouveaux instruments de mesure de la qualité de vie, tels que le QALY (Quality Adjusted Life Years) et le DALY (Disability Adjusted Life Years), vont voir le jour. Ces derniers associant des mesures de préférences individuelles aux calculs coût-bénéfice vont se propager dans la littérature médicale et renforcer l'utilisation de la qualité de vie dans le champ médical ⁽¹⁶²⁾. La multiplication des mesures de qualité de vie dans le champ médical entraînera une amélioration de leur qualité méthodologique avec le développement d'une métrologie plus rigoureuse ⁽¹⁶⁸⁾. C'est également à partir du milieu des années 80 que la Food Drug Administration (FDA) va demander aux promoteurs de produits oncologiques de recourir à des mesures de la qualité de vie pour compléter les mesures objectives

cliniques traditionnelles (e.g. la réponse tumorale) qui n'ont pas cette capacité de mettre en lumière le bénéfice perçu par le patient ⁽¹⁴³⁾. S'appuyant sur les recommandations de la FDA, Johnson & Temple ⁽¹⁶⁹⁾, vont publier un article dans une revue médicale présentant les résultats d'un essai clinique dans lequel la qualité de vie fut utilisée comme principal critère d'évaluation. Cette publication va engendrer une effervescence dans le monde industriel poussant la FDA à mettre en place un groupe de travail qui va aboutir à l'élaboration en 2000 de guidelines sur l'utilisation de ce qu'ils vont appeler des Patient-Reported Outcomes (PRO) dans le cadre d'essais cliniques visant à évaluer la « tolérabilité » des nouveaux traitements ^(141 143).

Depuis les années 2000, le développement des PRO s'est exprimé de diverses façons. Tout d'abord, de nombreux acteurs aux statuts variés (chercheurs en biomédecine, en économie de la santé et en gestion de la santé ; organisations de patients ; think tank ; consortia de recherche) se sont appropriés cette thématique des PRO pour en produire, pour les discuter voire pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques ⁽¹⁴³⁾. Ensuite, dans cette effervescence de production de nouveaux PRO, de nouveaux usages dépassant le seul cadre des essais cliniques vont être pensés. Quels sont ces nouveaux usages des PROMs ? La section suivante en donne des éléments de réponses.

3.3. Vers un nouvel usage des PROMs ?

En plus de leur utilisation originelle dans le domaine de la recherche clinique et pharmacologique, les PROMs vont se déployer aux différents niveaux du système de santé pour y remplir de nouveaux usages ^(143 151 152). Cette sous-section se focalisera principalement sur le niveau micro, c'est-à-dire le niveau de la relation soignant-patient en pratique clinique.

Au *niveau macro*, au niveau politique, les PROMs peuvent être utilisés :

- Pour le suivi de la santé de la population (enquête nationale belge de santé par interview) ⁽¹⁶⁾,
- Pour élaborer et évaluer des politiques de santé publique (prévention, promotion de la santé, mesure des inégalités sociales de santé) ⁽¹⁷⁰⁾,
- Pour soutenir les décisions concernant le remboursement des soins de santé ⁽¹⁷¹⁾.

Au *niveau méso*, au niveau des établissements de soins, les PROMs peuvent être utilisés :

- Pour piloter des initiatives d'amélioration de la qualité des soins ⁽¹⁷¹⁾,
- Pour évaluer et comparer les performances des prestataires (benchmarking), et ce afin de permettre au patient de faire un choix informé ⁽¹⁷²⁾.

Au *niveau micro*, au niveau de l'interaction individuelle entre les soignants et les patients, les PROMs peuvent être utilisés en pratique clinique :

- Pour dépister des problèmes de santé et des symptômes qui sont souvent négligés et pour augmenter la précision diagnostique d'une maladie

L'usage des PROMs en pratique clinique comme outil de dépistage a surtout été réalisé pour la détection de l'anxiété et de la dépression (^{151 173 174}), mais également pour la détection de problèmes de fonctionnement physique, social et émotionnel (^{173 175}). S'agissant de l'anxiété, un essai contrôlé randomisé réalisé en médecine de première ligne a montré que l'utilisation de PROMs, capturant des informations sur des symptômes de santé mentale, permettait d'augmenter de façon statistiquement significative la détection de patients atteints d'anxiété comparativement au groupe contrôle qui n'utilisait pas de PROMs (¹⁷⁴). La mobilisation de PROMs en pratique clinique dans cette visée de détection est essentielle en première ligne de soins pour éviter de passer à côté de problèmes de santé mentale très fréquents dont la sous-détection pourrait engendrer des conséquences néfastes pour le patient (¹⁷³). Utilisés de la sorte, les PROMs remplissent la fonction d'un outil de prévention secondaire qui permet d'alerter les professionnels de santé sur l'existence d'un problème qui peut alors être pris en charge avant qu'il ne s'aggrave (¹⁷³). La littérature appelle au développement de nouveaux outils de dépistage/diagnostic dans d'autres domaines que celui de la santé mentale (¹⁷³) (Voir *infra*, point 3.5) (¹⁷⁶).

- Pour monitorer les maladies chroniques

Les PROMs peuvent être utilisés en pratique clinique pour monitorer la santé et l'évolution de la maladie d'un patient (^{173 177 178}). Cela peut se faire via des PROMs évaluant la fréquence et la sévérité des symptômes, ainsi que l'impact de ceux-ci sur la réalisation d'activités. L'information découlant du monitoring capturé par les PROMs peut aider le clinicien à apprécier l'état du patient et, le cas échéant, prendre des décisions visant à modifier la prise en charge du patient (^{173 177}). Typiquement, l'usage des PROMs dans une visée de monitoring de la maladie permet au clinicien de se poser la question suivante : « Est-ce que le traitement proposé fonctionne pour ce patient ? » (¹⁷³). Comme présenté plus haut (voir *supra*, premier chapitre) dans la gestion de l'asthme, les PROMs évaluant le niveau de contrôle de l'asthme (ACT, ACQ) représentent la variable d'ajustement du traitement pharmacologique. Par ailleurs, un mauvais score rapporté par le patient pourrait aussi amener le clinicien à proposer des « actions non-pharmacologiques », comme des sessions d'éducation visant notamment à renforcer les connaissances du patient sur les symptômes de sa maladie et les moyens pour les maîtriser (¹⁷⁷).

- Pour améliorer la communication entre le patient et le clinicien, mais aussi la communication avec une équipe multidisciplinaire

En ce qui concerne l'amélioration de la communication, plusieurs études de type interventionnel ont démontré la contribution de l'usage en routine des PROMs dans l'amélioration de la communication entre le patient et le clinicien ^(151 173 177 179). La grande majorité de ces études a été menée dans le champ de la cancérologie ^(180 181 182). Ainsi, Velikova et al. ⁽¹⁸⁰⁾ ont évalué, dans un essai contrôlé, l'effet de l'usage des PROMs (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire et la Hospital Anxiety and Depression Scale) sur la communication entre le patient et le clinicien. De cette étude, il ressort que l'utilisation de PROMs dans le groupe intervention a permis d'engager la conversation, durant la consultation, sur des éléments importants aux yeux du patient qui n'ont pas été abordés dans le groupe contrôle, lequel ne complétait pas de PROMs avant chaque consultation, et tout ça sans augmenter le temps de consultation ⁽¹⁸⁰⁾. Les différentes études menées montrent que l'utilisation de PROMs en pratique clinique peut nourrir le contenu de la consultation en apportant des éléments auxquels le clinicien ne pense pas *a priori* mais qui revêtent une importance pour le patient (e.g., impact de la maladie sur la sexualité du patient) ^(151 173 177 179).

En ce qui concerne l'usage des PROMs en pratique clinique dans le but de faciliter la communication avec une équipe multidisciplinaire, la littérature est moins abondante et le niveau de preuve est assez faible ⁽¹⁷³⁾. À cet égard, il a notamment été montré que l'usage des PROMs en pratique clinique, dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique de stade terminal, pouvait constituer un moyen d'offrir un langage commun facilitant la communication entre professions issues de milieux différents ⁽¹⁸³⁾.

- Pour engager le patient dans ses soins

Récemment plusieurs travaux ont considéré que l'usage des PROMs en pratique clinique pouvait constituer un moyen d'engager le patient dans ses soins ^(137 138 184). Cependant, ces différents travaux sont tous « d'ordre théorique » et ne permettent pas de comprendre concrètement comment l'usage des PROMs peut contribuer à l'engagement du patient dans ses soins. D'ailleurs, les auteurs de ces différents travaux déclarent que l'usage des PROMs en routine a le « potentiel » d'engager le patient et ils invitent à la réalisation d'études supplémentaires notamment qualitatives pour comprendre les mécanismes sous-jacents à cet usage ^(137 138 184). À côté de ces travaux, Santana & Feeny ⁽¹⁸⁵⁾ ont développé un modèle conceptuel décrivant les effets potentiels de l'usage des PROMs dans la gestion des maladies chroniques. Ce modèle se veut être un guide pour soutenir le développement d'interventions fondées sur les PROMs qui visent à améliorer la gestion des maladies chroniques ⁽¹⁸⁵⁾. Les auteurs démontrent que l'usage en routine de PROMs

et le partage des résultats issus des PROMs avec les professionnels de santé peut entraîner une cascade d'effets générant des améliorations dans la communication en encourageant la discussion des questions mesurées dans les PROMs, et créant une occasion d'aborder les objectifs des traitements et les préférences des patients concernant les traitements ⁽¹⁸⁵⁾. Selon les auteurs, dans l'ensemble, l'utilisation des PROMs pourrait potentiellement renforcer l'engagement et l'activation des patients qui pourrait, en fin de compte, affecter les résultats des patients tels que la qualité de vie. Bien que ce modèle conceptuel présente de façon organisée les potentiels effets de l'usage en routine des PROMs, il ne permet pas de comprendre clairement sous quelles conditions l'usage des PROMs contribue à l'engagement du patient dans ses soins.

3.4. De l'usage des PROMs en Belgique

Dans un récent position paper (2018) ⁽¹⁵¹⁾, le Centre Fédéral d'Expertise des soins de santé (KCE) s'est penché sur la question des PROMs et plus particulièrement sur leur utilisation en Belgique. Pour se faire une idée de l'utilisation actuelle des PROMs en Belgique, les auteurs du papier ont réalisé une enquête en ligne. Cela leur a permis d'identifier quelques initiatives qu'ils ont pu analyser plus en profondeur via des interviews.

De cette enquête, il ressort une grande hétérogénéité, entre les hôpitaux (méso) et entre les médecins (micro), dans l'utilisation des PROMs ⁽¹⁵¹⁾. En l'absence d'un cadre politico-juridique encadrant le recours à ce type de mesure comme c'est le cas en au Royaume-Uni depuis 2009 ⁽¹⁸⁶⁾ (utilisation de PROMs obligatoire pour rendre compte des résultats de certains patients ayant subi une intervention chirurgicale électorale de la hanche et du genou afin d'évaluer l'efficacité des soins du point de vue du patient au sein du National Health Service), les hôpitaux et les médecins jouissent d'une totale liberté pour choisir leur PROMs et l'usage qu'ils en font ⁽¹⁵¹⁾. Cette liberté totale peut entraîner, de la part des hôpitaux et des médecins, le recours à des questionnaires dont la validité scientifique reste à démontrer. Cependant, l'enquête révèle le soutien apporté par certains acteurs, tels que la fédération flamande des associations de patients (VPP) ou la Plateforme pour l'amélioration continue de la qualité des soins et de la sécurité des patients (PAQS), dans le choix des questionnaires ⁽¹⁵¹⁾. L'enquête démontre également que certains hôpitaux s'appuient sur les questionnaires de l'International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). Il s'agit d'une association sans but lucratif regroupant des réseaux mondiaux d'hôpitaux, d'instances gouvernementales, d'organisations professionnelles, qui propose des sets standardisés de PROMs spécifiques à une maladie, principalement destinés à être utilisés dans la recherche et la pratique clinique. L'objectif étant d'améliorer la collaboration et la comparabilité de façon transfrontalière.

Au niveau macro, l'enquête montre, d'une part, que l'État belge recourt à des PROMs pour monitorer l'état de santé de sa population (enquête nationale de santé par interview menée par Sciensano), et d'autre part, que les PROMs peuvent jouer un rôle important dans les décisions de remboursement ⁽¹⁵¹⁾.

Enfin, l'enquête montre que les différentes initiatives de collecte des PROMs identifiées semblent essentiellement tributaires de l'enthousiasme de quelques institutions de soins et de certains cliniciens motivés ⁽¹⁵¹⁾. Selon ces derniers, l'utilisation de PROMs en pratique clinique ne serait pas encore énormément répandue en Belgique pour diverses raisons telles que la non-connaissance de ce type d'outils par les professionnels de santé, le manque de temps, la réticence des patients à compléter des questionnaires ou le besoin de personnel et de moyens supplémentaires ⁽¹⁵¹⁾.

3.5. De l'usage des PROMs dans l'asthme

Dès les années 90, plusieurs PROMs spécifiques à l'asthme, principalement des mesures du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie liée à l'asthme, vont être élaborés pour recueillir les réponses données par les patients à des questionnaires conçus par des experts en vue de compléter les connaissances sur les effets des traitements ^(89 187 188 189). Ces différents instruments ont donc été développés pour la recherche clinique afin de mesurer les effets d'un traitement médicamenteux sur la qualité de vie liée à la santé du patient principalement dans le cadre d'essais cliniques randomisés ⁽¹⁹⁰⁾. En conséquence, ils n'ont pas du tout été pensés pour une utilisation en pratique clinique. En ce sens, en 2009, une Task Force du Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), une structure européenne qui œuvre pour l'excellence dans la recherche sur l'asthme et les allergies, va définir des recommandations pour l'évaluation des PROMs dans la recherche clinique et principalement dans le cadre d'essais cliniques ⁽¹⁹¹⁾. Outre l'utilisation des PROMs spécifiques à l'asthme en recherche clinique, les principales guidelines internationales (e.g., GINA) ⁽¹⁾ ont récemment évolué pour recommander leur utilisation en routine clinique notamment pour évaluer le niveau de contrôle de l'asthme des patient et orienter le traitement à partir des résultats rapportés par le patient.

Très peu d'études se sont intéressées à l'usage des PROMs en pratique clinique dans le domaine de l'asthme. En effet, l'introduction du mot clé « asthma » combiné à celui de « patient-reported outcome », dans la catégorie MeSH terms de la barre de recherche de PubMed, aboutit à l'identification de seulement 94 sources dont la première date de 2014, ce qui témoigne du caractère récent et peu exploré de la thématique des PRO dans l'asthme. De surcroît, la grande majorité des sources identifiées renvoient à des études quantitatives, le plus souvent des essais cliniques, avec des PRO validés scientifiquement

comme primary outcome (^{192 193 194}). S'agissant de l'utilisation de PROMs en pratique clinique dans l'asthme chez l'adulte, très peu des sources identifiées se sont penchées sur la question. À cet égard, trois récentes revues de la littérature méritent une attention particulière (^{176 190 195}).

Nawaz et al. (¹⁷⁶) font état du nombre important de faux diagnostics d'asthme rapportés en médecine de première ligne. Pour y faire face, les auteurs ont décidé de réaliser une revue recensant les différents outils de diagnostic existants pour en présenter leurs avantages et inconvénients. Conformément aux guidelines internationales (^{1 70}), les auteurs insistent sur l'importance de la spirométrie et du test de réversibilité qu'ils reconnaissent comme la pierre angulaire du diagnostic (¹⁷⁶). Les auteurs démontrent aussi l'importance de l'usage en routine des PROMs pour le monitoring de l'asthme et l'ajustement du traitement (¹⁷⁶). S'agissant de l'usage des PROMs au service du diagnostic de l'asthme, les auteurs montrent l'existence de résultats contrastés sur la relation entre l'utilisation de mesure du contrôle de l'asthme et la spirométrie, démontrant l'importance d'associer des PROMs à des tests diagnostic objectifs. Toutefois, les auteurs ouvrent à des perspectives de recherche où ils invitent la communauté scientifique à conduire des études visant à développer de nouveaux outils de détection de l'asthme fondés sur les PROMs (¹⁷⁶). Cette perspective est également partagée par Aaron et al. (⁹⁵) qui considèrent qu'une solution pour réduire le nombre important de mauvais diagnostic d'asthme en médecine de première ligne consiste à développer des outils basés sur le reporting des symptômes d'asthme par le patient.

Dans une revue systématique de littérature visant à identifier les PROMs développés et scientifiquement validés dans le domaine de l'asthme et leur potentiel pour une utilisation en pratique clinique, Worth et al (¹⁹⁰) ont identifiés 68 PROMs élaborés dans le domaine de l'asthme. Parmi ces 68 instruments identifiés, ils n'en ont retenu que 13 sur la base de la démonstration de la qualité de leurs propriétés psychométriques (validité, fiabilité et sensibilité au changement). Parmi ces 13 PROMs, les auteurs s'accordent pour dire qu'ils ont tous été pensés pour une utilisation dans un contexte de recherche clinique. Néanmoins, les auteurs montrent que deux mesures du niveau de contrôle de l'asthme, l'ACT (⁹⁰) et l'ACQ (¹⁹⁶), revêtent un intérêt pour un usage en pratique clinique dans une optique de monitoring de l'asthme et d'évaluation de la réponse au traitement. Ce résultat est en lien avec une autre revue de la littérature menée par Kocks et al. (¹⁹⁵) démontrant l'intérêt de l'ACT et de l'ACQ comme variable d'ajustement du traitement. Worth et al (¹⁹⁰) montrent que l'AQLQ (¹⁹⁷) et le Mini-AQLQ (¹⁸⁷), deux mesures de la qualité de vie liée à l'asthme, revêtent un intérêt potentiel pour une utilisation en pratique clinique dans une optique de soutien de la prise de décision partagée, même si la démonstration de cet intérêt n'est pas clairement définie dans la littérature (¹⁹⁰). Les auteurs montrent aussi que

deux PROMs génériques, l'EQ-5D et le SF-36 tous les deux validés dans des populations d'asthmatiques, peuvent contribuer à soutenir la prise de décision partagée, bien que la démonstration de cet usage soit très peu explorée dans la littérature ⁽¹⁹⁰⁾. Selon Worth et al. ⁽¹⁹⁰⁾, la plupart des PROMs spécifiques à l'asthme développés sont très rarement utilisés par les praticiens notamment du fait de leur méconnaissance des PROMs engendrant une difficulté pour identifier le PROM le plus approprié pour la pratique, mais aussi du peu de crédit accordé par certains cliniciens à la valeur-ajoutée des informations émanant des PROMs. Cette difficulté pourrait être en partie surmontée par le développement de recommandations d'utilisation des PROMs en pratique clinique dans l'asthme comme cela est le cas pour l'utilisation de PROMs dans le cadre d'essais cliniques ^(190 191).

3.6. Conclusions : de la fonction originelle des PROMs dans l'asthme à leur nouveau rôle en pratique clinique

Initialement développés et centrés sur la qualité de vie pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements médicamenteux dans la recherche clinique et pharmacologique, les PROMs ont récemment été introduits en pratique clinique pour y remplir différentes fonctions dont la détection d'un problème de santé, le monitoring de la maladie ou encore plus récemment l'engagement du patient dans ses soins ^(143 151 152).

Dans l'asthme, très peu d'études se sont intéressées à l'usage des PROMs en pratique clinique et à leur potentiel dans l'amélioration de la détection et de la prise en charge de la maladie ^(176 190 195). À cet égard, la littérature appelle à la réalisation d'études supplémentaires afin notamment de mieux comprendre comment les PROMs sont utilisés en pratique clinique et en quoi ils améliorent la détection et la gestion de l'asthme, mais aussi comment ils contribuent à la prise de décision partagée ^(190 192). En ce sens, plusieurs travaux rapportent des résultats non concluants et controversés en ce qui concerne l'impact de l'usage en routine de PROMs sur l'amélioration de la qualité de vie du patient ^(178 190). Ces travaux invitent à la réalisation de nouvelles études mobilisant des données de vie réelle pour venir éclairer les résultats controversés principalement issus d'essais cliniques ⁽¹⁹⁸⁾. Par ailleurs, Greenhalgh ⁽¹⁹⁹⁾ fait état d'un véritable besoin de recourir à des méthodes qualitatives, à côté des essais cliniques randomisés, pour mieux comprendre l'utilisation de PROMs en pratique clinique. Une analyse qualitative permettrait de révéler le sens que donnent les acteurs de la relation de soins aux informations qui découlent des PROMs. Outre l'usage qui est fait des PROMs en pratique clinique et le sens que leur donnent patient et professionnels de santé, il serait intéressant d'explorer le potentiel des PROMs dans le développement de l'engagement du patient asthmatique. Le peu d'intérêt marqué pour cet outil dans le domaine de l'asthme en

Belgique francophone interroge quand on sait, d'une part, qu'ils peuvent constituer un moyen simple et efficace d'identifier les préférences des patients, prérequis nécessaire à la mise en œuvre de l'engagement du patient (^{110 123}), et d'autre part, que les guidelines internationales dans le domaine de l'asthme recommandent leur utilisation en routine (¹).

Bibliographie

Bibliographie

1. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020.; 2020. www.ginasthma.org. Accessed August 21, 2020.
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783-800. doi:10.1016/S0140-6736(17)33311-1
3. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660-668. doi:10.1164/rccm.201504-0763PP
4. Schleich F, Louis R. ASTHME BRONCHIQUE NON CONTRÔLÉ : importance des phénotypes et de l'inflammation éosinophilique locale et systémique. *Rev Med Liege*. 2014;69:62-65.
5. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. doi:10.1038/nm.2678
6. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
7. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: Predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):11. doi:10.1186/1471-2466-13-11
8. Garcia G, Dusser D, Humbert M, et al. MISE AU POINT Asthma Phenotypes: Translating Research into Clinical Practice for Severe Asthma Management.
9. Demarche SF, Schleich FN, Paulus VA, Henket MA, Van Hees TJ, Louis RE. Is it possible to claim or refute sputum eosinophils $\geq 3\%$ in asthmatics with sufficient accuracy using biomarkers? *Respir Res*. 2017;18(1):133. doi:10.1186/s12931-017-0615-9
10. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014;44(1):97-108. doi:10.1183/09031936.00201813
11. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-1179. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.004
12. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2783-2797. doi:10.1016/j.jaip.2022.04.034
13. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X

14. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJE, Van Aalderen WMC, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: How dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*. 2010;36(1):48-56. doi:10.1183/09031936.00154409
15. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12(1):204. doi:10.1186/1471-2458-12-204
16. Enquête de santé par interview 2018 | [sciensano.be](https://www.sciensano.be/fr/projets/enquete-de-sante-par-interview-2018). <https://www.sciensano.be/fr/projets/enquete-de-sante-par-interview-2018>. Accessed November 4, 2020.
17. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet*. 2017;390(10098):935-945. doi:10.1016/S0140-6736(17)31448-4
18. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005;83(7):548-554. doi:10.1590/S0042-96862005000700016
19. Asthma - European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA). <https://www.efanet.org/inform/patient-evidence/asthma>. Accessed November 4, 2020.
20. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):937-944. doi:10.1067/mai.2001.115653
21. Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;60(3):283-292. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00769.x
22. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3(1). doi:10.1186/s40733-016-0029-3
23. Halterman JS, Montes G, Aligne CA, Kaczorowski JM, Hightower AD, Szilagyi PG. School Readiness Among Urban Children With Asthma. *Ambul Pediatr*. 2001;1(4):201-205. doi:10.1367/1539-4409(2001)001<0201:SRAUCW>2.0.CO;2
24. Nocon A, Booth T. The social impact of asthma. *Fam Pract*. 1991;8(1):37-41. doi:10.1093/fampra/8.1.37
25. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):640-649. doi:10.1056/NEJMr1301758
26. Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - A systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med*. 2009;9(1):7. doi:10.1186/1471-2466-9-7
27. Vandenplas O. Socioeconomic impact of work-related asthma. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;8(4):395-400. doi:10.1586/14737167.8.4.395

28. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures J-P. The Public Health Implications of Asthma. Vol 83.; 2005. www.who.int/. Accessed January 26, 2021.
29. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1322-1326. doi:10.1183/09031936.98.12061322
30. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An Economic Evaluation of Asthma in the United States. *N Engl J Med*. 1992;326(13):862-866. doi:10.1056/NEJM199203263261304
31. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med*. 2019;149:16-22. doi:10.1016/j.rmed.2019.01.014
32. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *Lancet*. 2015;386(9998):1075-1085. doi:10.1016/S0140-6736(15)00156-7
33. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162). doi:10.1183/16000617.0067-2021
34. Postma DS. Gender Differences in Asthma Development and Progression. *Gend Med*. 2007;4(SUPPL. 2):S133-S146. doi:10.1016/S1550-8579(07)80054-4
35. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *C Can Med Assoc J*. 2009;181(9):E181. doi:10.1503/cmaj.080612
36. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: Dangerous liaisons. *Eur Respir J*. 2013;41(3):716-725. doi:10.1183/09031936.00073312
37. Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):201-210. doi:10.1007/s11882-012-0253-8
38. Alwarith J, Kahleova H, Crosby L, et al. The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutr Rev*. 2020;78(11):928-938. doi:10.1093/nutrit/nuaa005
39. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. 2015. doi:10.1111/all.12800
40. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):112-119. doi:10.1164/rccm.200602-231PP
41. Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):685-693. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.011
42. Van Lieshout RJ, MacQueen G. Psychological Factors in Asthma. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2008;4(1):1-17. doi:10.1186/1710-1492-4-1-12
43. Di Marco F, Santus P, Centanni S. Anxiety and depression in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(1):39-44. doi:10.1097/MCP.0b013e328341005f

44. Hedlund U, Eriksson K, Rönmark E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *Eur Respir J*. 2006;28(2):303-310. doi:10.1183/09031936.06.00108105
45. Basagana X, Sunyer J, Kogevinas M, et al. Socioeconomic Status and Asthma Prevalence in Young Adults: The European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):178-188. doi:10.1093/aje/kwh186
46. Shiue I. Associated social factors of prevalent asthma in adults and the very old in the UK. *Allergy*. 2013;68(3):392-396. doi:10.1111/all.12091
47. Ekerljung L, Sundblad B-M, Rönmark E, Larsson K, Lundbäck B. Incidence and prevalence of adult asthma is associated with low socio-economic status. *Clin Respir J*. 2009;4(3):147-156. doi:10.1111/j.1752-699X.2009.00164.x
48. Sørensen K, Van Den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012;12(1):80. doi:10.1186/1471-2458-12-80
49. Mancuso CA, Rincon M. Impact of health literacy on longitudinal asthma outcomes. *J Gen Intern Med*. 2006;21(8):813-817. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00528.x
50. Thai AL, George M. The effects of health literacy on Asthma self-management. *J Asthma Allergy Educ*. 2010;1(2):50-55. doi:10.1177/2150129710368850
51. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(14)60617-6
52. Chatkin J, Correa L, Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):72-89. doi:10.1007/s12016-020-08830-5
53. Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, Lombardi C, Balmes J, Ritz B. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(2):142-147. doi:10.1136/jech.2009.083576
54. Fattore E, Davoli E, Castiglioni S, et al. Wastewater-based epidemiological evaluation of the effect of air pollution on short-acting beta-agonist consumption for acute asthma treatment. *Environ Res*. 2016;150:106-111. doi:10.1016/j.envres.2016.05.051
55. Delamater PL, Finley AO, Banerjee S. An analysis of asthma hospitalizations, air pollution, and weather conditions in Los Angeles County, California. *Sci Total Environ*. 2012;425:110-118. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.02.015
56. Liu Y, Pan J, Zhang H, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and asthma mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(1):24-32. doi:10.1164/rccm.201810-1823OC

57. Zock JP, Plana E, Jarvis D, et al. The use of household cleaning sprays and adult asthma: An international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):735-741. doi:10.1164/rccm.200612-1793OC
58. Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, et al. Association of household cleaning agents and disinfectants with asthma in young German adults. *Occup Environ Med*. 2017;74(9):684-690. doi:10.1136/oemed-2016-104086
59. Le Moual N, Varraso R, Siroux V, et al. Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1381-1389. doi:10.1183/09031936.00197611
60. Lemire P, Dumas O, Chanoine S, et al. Domestic exposure to irritant cleaning agents and asthma in women. *Environ Int*. 2020;144. doi:10.1016/j.envint.2020.106017
61. Dumas O, Bédard A, Marbac M, et al. Household Cleaning and Poor Asthma Control Among Elderly Women. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2358-2365.e4. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.022
62. Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, et al. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: Findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148). doi:10.1183/16000617.0137-2017
63. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, et al. Impact of air pollution on asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):1-29. doi:10.3390/ijerph17176212
64. Hogg JC. Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol 160. American Lung Association; 1999:26-28. doi:10.1164/ajrccm.160.5.8
65. Fuchs O, von Mutius E. Prenatal and childhood infections: Implications for the development and treatment of childhood asthma. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):743-754. doi:10.1016/S2213-2600(13)70145-0
66. Darveaux JJ, Lemanske RF. Infection-Related Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):658-663. doi:10.1016/j.jaip.2014.09.011
67. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: A meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(7):857-864. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01732.x
68. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):446-453. doi:10.1164/rccm.200607-916OC
69. De Roos AJ, Kenyon CC, Zhao Y, et al. Ambient daily pollen levels in association with asthma exacerbation among children in Philadelphia, Pennsylvania. *Environ Int*. 2020;145:106138. doi:10.1016/j.envint.2020.106138

70. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. February 2022;2101585. doi:10.1183/13993003.01585-2021
71. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312
72. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
73. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1). doi:10.1183/13993003.01499-2021
74. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601526. doi:10.1183/13993003.01526-2016
75. Plantier L, Beydon N, Chambellan A, et al. Guidelines for methacholine provocation testing. *Rev Mal Respir*. 2018;35(7):759-775. doi:10.1016/j.rmr.2018.02.010
76. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, et al. Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version. *Rev Mal Respir*. 2021;38(10):1048-1083. doi:10.1016/j.rmr.2021.08.002
77. Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*. 2010;65(12):1039-1044. doi:10.1136/thx.2009.124925
78. Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax*. 2017;72(2):109-116. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704
79. Nekoe H, Graulich E, Schleich F, et al. Are type-2 biomarkers of any help in asthma diagnosis? *ERJ Open Res*. 2020;6(2):00169-02020. doi:10.1183/23120541.00169-2020
80. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007;62(2):102-112. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01305.x
81. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol 126. Elsevier; 2010:926-938. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.019
82. Dima AL, de Bruin M, Van Ganse E. Mapping the Asthma Care Process: Implications for Research and Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):868-876. doi:10.1016/j.jaip.2016.04.020

83. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. β_2 -Agonist Therapy in Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):690-696. doi:10.1164/rccm.201209-1739PP
84. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):798-803. doi:10.1164/rccm.201210-1853PP
85. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Recommandations Pour Le Suivi Médical Des Patients Asthmatiques Adultes et Adolescents .; 2004.
86. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-554. doi:10.1183/09031936.00155307
87. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH National Heart, Lung, and Blood Institute.; 2002. www.ginasthma.com. Accessed March 30, 2023.
88. Bousquet J, Bourdin A, Demoly P. Do we need new asthma control tests? *Eur Respir J*. 2014;44(5):1116-1118. doi:10.1183/09031936.00162014
89. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x
90. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.008
91. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):549-556. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.011
92. Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Trajets de soins « diabète de type 2 » et « insuffisance rénale chronique » . <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/trajets-de-soins/Pages/default.aspx>. Published 2023. Accessed April 14, 2023.
93. Gerkens S, Merkur S. Belgium: Health System Review .; 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527904/>. Accessed April 14, 2023.
94. Seret J, Gooset F, Pirson M. Treatment adherence: rethinking the care pathway of asthmatic patients in Belgium. *Sante Publique (Paris)*. 2022;34(1):87-96. doi:10.3917/spub.221.0087
95. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1012-1020. doi:10.1164/rccm.201804-0682CI
96. De São José BP, Camargos PAM, Da Cruz Filho ÁAS, De Amorim Corrêa R. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(6):599-612. doi:10.1590/1806-9282.60.06.021

97. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. In: JAMA - Journal of the American Medical Association. Vol 317. American Medical Association; 2017:269-279. doi:10.1001/jama.2016.19627
98. MacNeil J, Loves RH, Aaron SD. Addressing the misdiagnosis of asthma in adults: where does it go wrong? Expert Rev Respir Med. 2016;10(11):1187-1198. doi:10.1080/17476348.2016.1242415
99. Gillis RME, van Litsenburg W, van Balkom RH, Muris JW, Smeenk FW. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. npj Prim Care Respir Med. 2017;27(1):35. doi:10.1038/s41533-017-0027-9
100. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. Eur Respir Rev. 2009;18(112):105-112. doi:10.1183/09059180.00001209
101. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in europe in the past 5 years. Eur Respir Rev. 2012;21(123):66-74. doi:10.1183/09059180.00008111
102. Lasmar L, Camargos P, Champs NS, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2009;64(5):784-789. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01877.x
103. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! Eur Respir J. 2014;43(3):783-791. doi:10.1183/09031936.00054613
104. Latry P, Pinet M, Labat A, et al. Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. Clin Ther. 2008;30(PART 1):1058-1068. doi:10.1016/j.clinthera.2008.06.011
105. Sumino K, Cabana MD. Medication adherence in asthma patients. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(1):49-53. doi:10.1097/MCP.0b013e32835b117a
106. Organisation mondiale de la santé (OMS). Adherence to Long-Term Therapies : Evidence for Action.; 2003.
107. Brosseau M, Verma J. Engaging patients to improve healthcare quality. Healthc Q. 2011;14(3):16-18. doi:10.12927/hcq.2011.22484
108. Bombard Y, Baker GR, Orlando E, et al. Engaging patients to improve quality of care: A systematic review. Implement Sci. 2018;13(1). doi:10.1186/s13012-018-0784-z
109. Higgins T, Larson E, Schnall R. Unraveling the meaning of patient engagement: A concept analysis. Patient Educ Couns. 2017;100(1):30-36. doi:10.1016/j.pec.2016.09.002

110. Gross O. L'engagement Des Patients Au Service Du Système de Santé. Doin Editi. Paris: Presses universitaires de la méditerranée; 2018. <http://journals.openedition.org/edso/2924>. Accessed January 29, 2021.
111. Dumez V, Pomey MP. From Medical Paternalism to Care Partnerships: A Logical Evolution Over Several Decades. In: *Organizational Behaviour in Healthcare*. Palgrave Macmillan; 2019:9-16. doi:10.1007/978-3-030-14101-1_2
112. Mougeot F, Robelet M, Rambaud C, et al. Emergence of the patient-actor in patient safety in France. A narrative review in social sciences and public health. *Sante Publique (Paris)*. 2018;30(1):73-81. doi:10.3917/spub.181.0073
113. Discry A. Éclairages Sociologiques Pour Professions de La Santé . Edi.Pro.; 2019. <https://www.edipro.eu/produit/557/eclairages-sociologiques-pour-professions-de-la-sante-2e-edition/fr>. Accessed April 16, 2023.
114. Ho JK, Batniji R. Targets for non-communicable disease: what has happened since the UN summit? *BMJ*. 2013;346. doi:10.1136/bmj.f3300
115. Ivernois J-F d', Gagnayre R. Apprendre À Éduquer Le Patient : Approche Pédagogique : L'école de Bobigny. Éd. Maloine; 2016.
116. Belgium. Loi Relative Aux Droits Des Patients. Bruxelles; 2002. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2002082245.
117. Richards T, Montori VM, Godlee F, Lapsley P, Paul D. Let the patient revolution begin. *BMJ*. 2013;346(7908). doi:10.1136/bmj.f2614
118. America I of M (US) C on Q of HC in. *A New Health System for the 21st Century*. 2001.
119. Bradshaw PL. Service user involvement in the NHS in England: Genuine user participation or a dogma-driven folly? *J Nurs Manag*. 2008;16(6):673-681. doi:10.1111/j.1365-2834.2008.00910.x
120. Mead N, Bower P. Patient-centredness: A conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med*. 2000;51(7):1087-1110. doi:10.1016/S0277-9536(00)00098-8
121. Fumagalli LP, Radaelli G, Lettieri E, Bertele' P, Masella C. Patient Empowerment and its neighbours: Clarifying the boundaries and their mutual relationships. *Health Policy (New York)*. 2015;119(3):384-394. doi:10.1016/j.healthpol.2014.10.017
122. Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-1939. doi:10.1016/j.pec.2016.07.026

123. Halabi IO, Scholtes B, Voz B, et al. "Patient participation" and related concepts: A scoping review on their dimensional composition. *Patient Educ Couns.* 2020;103(1):5-14. doi:10.1016/j.pec.2019.08.001
124. Pétré B, Louis G, Voz B, Berkesse A, Flora L. Patient partenaire : de la pratique à la recherche. *Sante Publique (Paris).* 2020;Vol. 32(4):371-374. doi:10.3917/spub.204.0371
125. Pomey MP, Flora L, Karazivan P, et al. Le «Montreal model»: Enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de la santé. *Sante Publique (Paris).* 2015;27:S41-S50. doi:10.3917/spub.150.0041
126. Pétré B, Scholtes B, Voz B, Ortiz I, Husson E, Guillaume M, Bragard I CA. L'Approche Patient Partenaire de Soins en question [Patient partner approach into question]. *Rev Med Liege.* 2018;73(12):621-628.
127. Karazivan P, Dumez V, Mercier A-M, et al. Le patient partenaire de soins:un atout pour le médecin ! *Bull Médecins Francoph du Canada.* 2011;1.
128. Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The Patient-as-Partner Approach in Health Care. *Acad Med.* 2015;90(4):437-441. doi:10.1097/ACM.0000000000000603
129. Comité sur les pratiques collaboratives et la formation interprofessionnelle. Vers Une Pratique Collaborative Optimale Entre Intervenants et Avec Le Patient Guide d'implantation Du Partenariat de Soins et de Services. Montréal; 2014.
130. Flora L, Berkesse A, Payot A, Dumez V, Karazivan P. L'Application d'un modèle intégré de partenariat-patient dans la formation des professionnels de la Santé : Vers un nouveau paradigme humaniste et éthique de co-construction des savoirs en santé. In: *Journal International de Bioéthique.* Vol 27. Editions Alexandre Lacassagne; 2016:59-72. doi:10.3917/jib.271.0059
131. Carman KL, Dardess P, Maurer M, et al. Patient and family engagement: A framework for understanding the elements and developing interventions and policies. *Health Aff.* 2013;32(2):223-231. doi:10.1377/hlthaff.2012.1133
132. Finset A. Family involvement, patient engagement and benefits of patient education interventions. *Patient Educ Couns.* 2018;101(6):969. doi:10.1016/j.pec.2018.04.008
133. Elwyn G, Laitner S, Coulter A, Walker E, Watson P, Thomson R. Implementing shared decision making in the NHS. *BMJ.* 2010;341(7780):971-972. doi:10.1136/bmj.c5146
134. Lorig KR, Holman HR. Self-management education: History, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med.* 2003;26(1):1-7. doi:10.1207/S15324796ABM2601_01
135. World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen Therapeutic Patient Education Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases Report of a WHO Working Group.; 1998.

136. Haute Autorité de Santé (HAS). Éducation Thérapeutique Du Patient Définition, Finalités et Organisation.; 2007.
137. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 2013;346(7896):f167-f167. doi:10.1136/bmj.f167
138. Lavalley DC, Chenok KE, Love RM, et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care Importance Of Patient Engagement. 2016;35. doi:10.1377/hlthaff.2015.1362
139. Weldring T, Smith SMS. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Heal Serv Insights*. 2013;6:61. doi:10.4137/HSI.S11093
140. Louis G, Pétré B, Charlier N, Voz B, Guillaume M. Quality of life in the medical field : a brief overview of its origin, semantics, measuring instruments and clinical use. *Rev Med Liege*. 2021;76(9):689-696. <http://europepmc.org/abstract/MED/34477341>.
141. Food Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.; 2009.
142. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Use of Patient Reported Outcome.; 2014. www.ema.europa.eu. Accessed April 1, 2023.
143. Akrich M, Paterson F, Rabeharisoa V. Synthèse de La Littérature Sur Les Patient-Reported Outcomes (2010-2019).; 2020. <https://hal-mines-paristech.archives-ouvertes.fr/hal-02863288>. Accessed November 4, 2020.
144. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-649. doi:10.1007/s40273-016-0389-9
145. Lourel M. La qualité de vie liée à la santé et l'ajustement psychosocial dans le domaine des maladies chroniques de l'intestin. *Rech Soins Infirm*. 2007;(88):4-17. doi:10.3917/rsi.088.0004
146. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-1409. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
147. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: A meta-analysis. *Qual Life Res*. 1999;8(5):447-459. doi:10.1023/A:1008928518577
148. Moons P, Budts W, De Geest S. Critique on the conceptualisation of quality of life: A review and evaluation of different conceptual approaches. *Int J Nurs Stud*. 2006;43(7):891-901. doi:10.1016/j.ijnurstu.2006.03.015
149. Carr AJ. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ*. 2001;322(7296):1240-1243. doi:10.1136/bmj.322.7296.1240

150. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *J Nurs Scholarsh.* 2005;37(4):336-342. doi:10.1111/j.1547-5069.2005.00058.x
151. Desomer A, Van den Heede K, Triemstra M, Paget J, De Boer D, Kohn L Cl. Use of Patient-Reported Outcome and Experience Measures in Patient Care and Policy. *KCE Reports* 303. D/2018/10.273/40. Brussels; 2018.
152. Haute Autorité de Santé (HAS). Qualité Des Soins Perçue Par Le Patient – Indicateurs PROMs et PREMs.; 2021. www.has-sante.fr. Accessed April 1, 2023.
153. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York).* 1990;16(3):199-208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9
154. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-483.
155. Juniper EF, Sonia Buist A, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest.* 1999;115(5):1265-1270. doi:10.1378/chest.115.5.1265
156. Nixon A, Wild D, Muehlhausen W. Patient Reported Outcomes : An Overview.; 2015. https://books.google.be/books?hl=fr&lr=&id=vdQOCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=patient+reported+outcomes+an+overview&ots=9Lgy62BCgo&sig=CmL5xjMqugMtH9S_FUKc6gRfaes. Accessed September 8, 2020.
157. Leplège A. De la santé perceptuelle à la qualité de vie : évolution conceptuelle et enjeux épistémologiques. In: *La Qualité de Vie*. Presses universitaires de Rennes; 2014:15-23. doi:10.4000/books.pur.61235
158. Olshansky SJ, Ault AB. The Fourth Stage of the Epidemiologic Transition: The Age of Delayed Degenerative Diseases. *Milbank Q.* 1986;64(3):355. doi:10.2307/3350025
159. Sullivan M. The new subjective medicine: taking the patient's point of view on health care and health. *Soc Sci Med.* 2003;56(7):1595-1604. doi:10.1016/S0277-9536(02)00159-4
160. *Medicine I of. Summarizing Population Health*. Washington, D.C.: National Academies Press; 1998. doi:10.17226/6124
161. Sintomer Y, Saint-Upéry M. De la démocratie délibérative à la démocratie radicale ? Tirage au sort et politique au xxe siècle. *Participations.* 2019;N°23(1):33. doi:10.3917/parti.023.0033
162. Benamouzig D. Mesures de qualité de vie en santé. *Les Cah du Cent Georg Canguilhem.* 2010;4(1):135. doi:10.3917/ccgc.004.0135
163. E. JR. Medicine and the Quality of Life. *Ann Intern Med.* 1966;64(3):711. doi:10.7326/0003-4819-64-3-711

164. De Geest S, Moons P. The patient's appraisal of side-effects: the blind spot in quality-of-life assessments in transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(4):457-459. doi:10.1093/ndt/15.4.457
165. Hollandsworth JG. Evaluating the impact of medical treatment on the quality of life: A 5-year update. *Soc Sci Med*. 1988;26(4):425-434. doi:10.1016/0277-9536(88)90311-5
166. Leplège A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *J Am Med Assoc*. 1997;278(1):47-50. doi:10.1097/00001199-199802000-00013
167. Williams A. The importance of quality of life in policy decisions. In: *Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s*. Springer Netherlands; 1993:427-439. doi:10.1007/978-94-011-2988-6_27
168. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: From where have we come and where are we going? In: *Journal of Clinical Epidemiology*. Vol 52. ; 1999:355-363. doi:10.1016/S0895-4356(98)00179-6
169. Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(10):1155-1157.
170. Mamiya H, Lix LM, Gardner W, Bartlett SJ, Ahmed S, Buckeridge DL. Montreal Accord on Patient-Reported Outcomes (PROs) use series – Paper 5: patient-reported outcomes can be linked to epidemiologic measures to monitor populations and inform public health decisions. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:142-147. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.04.018
171. Devlin NJ, Appleby J, Buxton M, et al. Getting the Most out of PROMs: Health Outcomes and NHS Decision-Making, Nancy Devlin and John Appleby, The King's Fund, March 2010. www.kingsfund.org.uk/publications. Accessed April 1, 2023.
172. Sacks GD, Lawson EH, Dawes AJ, et al. Relationship between hospital performance on a patient satisfaction survey and surgical quality. *JAMA Surg*. 2015;150(9):858-864. doi:10.1001/jamasurg.2015.1108
173. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: What are they, do they work, and why? *Qual Life Res*. 2009;18(1):115-123. doi:10.1007/s11136-008-9430-6
174. Mazonson PD, Mathias SD, Fifer SK, Buesching DP, Malek P, Patrick DL. The mental health patient profile: does it change primary care physicians' practice patterns? *J Am Board Fam Pract*. 1996;9(5):336-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8884672/>. Accessed April 2, 2023.
175. Rubenstein L V., McCoy JM, Cope DW, et al. Improving patient quality of life with feedback to physicians about functional status. *J Gen Intern Med*. 1995;10(11):607-614. doi:10.1007/BF02602744
176. Nawaz SF, Ravindran M, Kuruvilla ME. Asthma diagnosis using patient-reported outcome measures and objective diagnostic tests. *Curr Opin Pulm Med*. March 2022. doi:10.1097/MCP.0000000000000871

177. Field J, Holmes MM, Newell D. PROMs data: can it be used to make decisions for individual patients? A narrative review. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019;Volume 10:233-241. doi:10.2147/prom.s156291
178. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: A systematic review of the literature. *Qual Life Res.* 2008;17(2):179-193. doi:10.1007/s11136-007-9295-0
179. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? a realist synthesis. *J Patient-Reported Outcomes.* 2018;2. doi:10.1186/s41687-018-0061-6
180. Velikova G, Booth L, Smith AB, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):714-724. doi:10.1200/JCO.2004.06.078
181. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(23):3027-3034. doi:10.1001/jama.288.23.3027
182. Takeuchi EE, Keding A, Awad N, et al. Impact of patient-reported outcomes in oncology: A longitudinal analysis of patient-physician communication. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2910-2917. doi:10.1200/JCO.2010.32.2453
183. Challahan MB. Using quality of life measurement to enhance interdisciplinary collaboration. *Adv Ren Replace Ther.* 2001;8(2):148-151. doi:10.1053/jarr.2001.24248
184. Øvretveit J, Zubkoff L, Nelson EC, Frampton S, Knudsen JL, Zimlichman E. Using patient-reported outcome measurement to improve patient care. *Int J Qual Heal Care.* 2017;29(6):874-879. doi:10.1093/intqhc/mzx108
185. Santana MJ, Feeny D. Framework to assess the effects of using patient-reported outcome measures in chronic care management. *Qual Life Res.* 2014;23(5):1505-1513. doi:10.1007/s11136-013-0596-1
186. National Patient Reported Outcome Measures (PROMs) Programme Consultation - NHS England - Citizen Space. <https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/proms-programme/>. Accessed April 1, 2023.
187. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J.* 1999;14(1):32-38. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14a08.x
188. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, Guyatt GH, Boulet LP, Haukioja A. Quality of life in asthma clinical trials: Comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):66-70. doi:10.1164/ajrccm.151.1.7812574

189. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 I):1467-1473. doi:10.1164/ajrccm.152.5.7582278
190. Worth A, Hammersley V, Knibb R, et al. Patient-reported outcome measures for asthma: a systematic review. *npj Prim Care Respir Med*. 2014;24(1):14020. doi:10.1038/npjpcrm.2014.20
191. Braidó F, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al. Specific Recommendations for PROs and HRQoL Assessment in Allergic Rhinitis and/or Asthma: A GA2LEN Taskforce Position Paper. Vol 65. Blackwell Publishing Ltd; 2010. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02383.x
192. Braidó F, Baiardini I, Canonica GW. Patient-reported outcomes in asthma clinical trials. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):70-77. doi:10.1097/MCP.0000000000000440
193. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2447-2449.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.023
194. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):260-274. doi:10.1016/S2213-2600(20)30414-8
195. Kocks JWH, Seys SF, Van Duin TS, Dlamant Z, Tsiligianni IG. Assessing patient-reported outcomes in asthma and COPD patients: Which can be recommended in clinical practice? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):18-23. doi:10.1097/MCP.0000000000000447
196. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x
197. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: Development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47(2):76-83. doi:10.1136/thx.47.2.76
198. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: Two answers for one question. *Eur Respir Rev*. 2018;27(149). doi:10.1183/16000617.0080-2018
199. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: What are they, do they work, and why? *Qual Life Res*. 2009;18(1):115-123. doi:10.1007/s11136-008-9430-6
200. Di Marco F. Today's improvement in asthma treatment: Role of MART and easyhaler. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1). doi:10.4081/mrm.2020.649

PARTIE 2

PROJET DOCTORAL

Chapitre 4

Objectifs principaux de la recherche

Chapitre 4. Objectifs principaux de la recherche

Trois objectifs principaux donnent corps à ce projet de recherche doctoral. De façon générale, ces trois objectifs contribuent tous à démontrer l'importance de l'usage des PROMs en routine dans l'asthme en vue d'améliorer la qualité et la sécurité des soins. Plus spécifiquement, le premier objectif vise à répondre à un problème de santé publique identifié dans la littérature scientifique, à savoir le nombre important de diagnostics d'asthme erronés chez l'adulte rapportés en première ligne de soins. Pour y faire face, la littérature recommande notamment de développer de nouveaux outils de détection fondés sur le reporting des symptômes d'asthme par le patient. Ensuite, le deuxième objectif vise à répondre à un manque de clarté et de précision identifiés dans la littérature en ce qui concerne la contribution de l'usage en routine des PROMs sur l'amélioration de la qualité de vie des patients asthmatiques adultes. Enfin, le troisième objectif vise à répondre à un besoin identifié dans la littérature qui est celui de réaliser, en plus des études quantitatives, des études qualitatives pour essayer de comprendre le sens que donnent les professionnels de santé aux PROMs qu'ils utilisent en pratique clinique.

Ainsi, à la lumière de la littérature scientifique présentée dans la première partie, il est apparu indispensable :

- D'évaluer la contribution des PROMs dans la prédiction de l'asthme chez l'adulte
- D'évaluer, à partir de données de vie réelle collectées dans une clinique de l'asthme où les PROMs sont recueillis en pratique, les déterminants de la qualité de vie des patients asthmatiques adultes
- D'explorer l'usage fait des PROMs en routine par les professionnels de santé des centres d'asthme en Belgique francophone

Le premier objectif principal se décline en un objectif opérationnel. Le deuxième objectif principal se décline en 3 objectifs opérationnels. Le troisième objectif principal se décline en un objectif opérationnel (voir Tableau 1). Tous les objectifs opérationnels ont fait l'objet d'articles scientifiques (n=5). Les chapitres 6 à 10 de la thèse présentent de façon détaillée chacune de ces études.

Le point 2 du présent chapitre expose de façon synthétique la méthodologie générale de chacun des 3 principaux objectifs. Les aspects méthodologiques spécifiques à chacune des 5 études réalisées seront présentées de façon détaillée dans les chapitres 6, 7, 8, 9 et 10 du manuscrit.

Tableau 1 : représentation synthétique des objectifs principaux et des objectifs opérationnels qui leur sont associés

Objectif principal 1	Étude 1 : (Chapitre 6) Développer et valider un modèle prédictif de l'asthme combinant des PROMs et des paramètres de la fonction respiratoire
Objectif principal 2	Étude 2 : (Chapitre 7) Évaluer de façon transversale les facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme dans une population de patients asthmatiques adultes
	Étude 3 : (Chapitre 8) Évaluer de façon longitudinale les facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme dans une population de patients asthmatiques adultes
	Étude 4 : (Chapitre 9) Évaluer de façon transversale l'impact des symptômes respiratoires auto-rapportés par le patient asthmatique adulte sur sa qualité de vie liée à l'asthme
Objectif principal 3	Étude 5 : (Chapitre 10) Explorer l'usage fait et souhaité des PROMs en routine par les professionnels de santé des centres de soins spécialisés dans la gestion de l'asthme en Belgique francophone, et comprendre sous quelles conditions l'usage des PROMs en routine pourrait contribuer à l'engagement du patient dans ses soins

Chapitre 5

Méthodologie générale

Pour répondre aux deux premiers objectifs principaux, la base de données de vie réelle de la clinique de l'asthme du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège a été mobilisée. Pour répondre au troisième objectif principal, une étude mixte a été conduite dans les centres de soins spécialisés dans la gestion de l'asthme en Belgique francophone.

De façon générale, la population d'étude des chapitres 6, 7, 8 et 9 était des patients asthmatiques adultes recrutés par la clinique de l'asthme du CHU de Liège. La population d'étude du chapitre 10 était les professionnels de santé (pneumologue, infirmier, kinésithérapeute, psychologue ou assistant social) issus des centres spécialisés dans la gestion de l'asthme en Belgique francophone et qui s'occupaient des patients asthmatiques adultes.

5.1. Matériels et méthodes du 1^{er} objectif principal

5.1.1 Type d'étude et population étudiée

Une étude observationnelle a été conduite entre novembre 2018 et décembre 2021 sur des patients adultes (≥ 18 ans) investigués dans un contexte de pratique clinique réelle à la clinique de l'asthme du CHU de Liège (Belgique). 303 patients non traités pharmacologiquement ont été recrutés en raison d'une suspicion d'asthme sur base de l'histoire clinique du patient. La cohorte globale ($n=303$) a été divisée en une cohorte de dérivation composée de patients recrutés pendant les mois impairs ($n=166$) et une cohorte de validation composée de patients recrutés pendant les mois pairs ($n=137$). Conformément aux critères de la Global Initiative for Asthma (GINA) ⁽¹⁾, le diagnostic d'asthme était basé sur la présence de symptômes typiques (respiration sifflante, dyspnée, toux, production d'expectorations et oppression thoracique) combinés à une réversibilité $\geq 12\%$ et ≥ 200 mL du volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde (VEMS) après inhalation de 400 μg de salbutamol et/ou un test de provocation bronchique à la méthacholine provoquant une chute de 20 % du VEMS (PC20M) ≤ 8 mg-mL⁻¹ lorsque le VEMS était $\geq 70\%$ de la valeur prédite. Pour le test de provocation bronchique à la méthacholine, le seuil de 8 mg/mL a été choisi conformément aux récentes guidelines de l'ERS ⁽¹⁵⁾ sur le diagnostic de l'asthme chez l'adulte qui recommandent notamment pour les patients non traités par ICS (stéroïd-naïve) le seuil de 8 mg/mL plutôt que 16 mg/mL. Préalablement à la réalisation des différents tests diagnostiques, les patients étaient invités à compléter 5 échelles de Likert mesurant l'intensité des 5 principaux symptômes d'asthme.

5.1.2 Paramètres étudiés et outils de la collecte des données

Échelles d'intensité des symptômes de l'asthme

Les niveaux d'intensité des cinq symptômes classiques de l'asthme (respiration sifflante, dyspnée, toux, expectoration et oppression thoracique) ⁽²⁾ ont été mesurés à l'aide d'échelles de Likert qui s'étendent sur cinq niveaux (de 0 à 4), le niveau 0 signifiant que le symptôme n'est pas présent et le niveau 4 exprimant l'intensité la plus forte du symptôme concerné.

Caractéristiques démographiques et pathologiques

Les caractéristiques démographiques étaient l'âge, le sexe, l'atopie, le tabagisme et l'indice de masse corporelle (IMC). L'atopie était définie par un test IgE positif ($>0,35$ kU/L) à un ou plusieurs aéroallergènes courants de notre région (pollen de graminées, pollen d'arbre, chat, chien, moisissures, acarien et la poussière de maison). Le statut tabagique a été divisé en trois catégories : jamais fumeur, ex-fumeur (ayant arrêté de fumer au moins 6 mois auparavant) et fumeur actuel.

Les caractéristiques de la maladie étaient les paramètres la fonction pulmonaire collectés via un spiromètre (VEMS en % des valeurs prédites, CVF % des valeurs prédites, VEMS/CVF %) et l'inflammation systémique et des voies respiratoires investiguées par une prise de sang, une analyse des expectorations induites (% d'éosinophiles et de neutrophiles dans le sang et dans les expectorations) et une mesure du monoxyde d'azote exhalé (FeNO).

5.1.3 Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été résumées sous forme de moyenne avec écart-type ou de médiane (intervalle interquartile (IQR)), tandis que le nombre (pourcentage) a été indiqué pour les variables qualitatives. Des modèles de régression linéaire ont été appliqués pour analyser la comparaison des deux cohortes (dérivation et validation), ainsi que la comparaison des groupes asthmatiques et non asthmatiques au sein des deux cohortes.

L'objectif de cette étude était d'identifier les paramètres permettant de prédire un diagnostic précis de l'asthme. Ces analyses comprenaient les scores des échelles d'intensité des symptômes auto-rapportés par le patient (respiration sifflante, dyspnée, toux, production d'expectorations et oppression thoracique), le VEMS (% préd), le VEMS/CVF (%) et le FeNO. Afin d'évaluer la performance diagnostique de ces différents paramètres, des analyses en ROC curve (receiver operating characteristic) ont été réalisées dans la cohorte de dérivation. Une analyse de régression logistique multivariée a ensuite été appliquée à la cohorte de dérivation en tenant compte des paramètres significatifs

trouvés dans l'analyse de régression logistique univariée afin de dériver différents modèles prédictifs. Les rapports de cotes (odds ratio) avec les intervalles de confiance à 95 % ont été fournis pour évaluer la force de l'association entre le diagnostic d'asthme et les paramètres. Enfin, la validité des modèles prédictifs de la cohorte de dérivation a été évaluée en les appliquant sur la cohorte de validation. Pour atteindre ces objectifs, la courbe ROC correspondante a été représentée, et la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) ont également été calculées. Afin de comparer la capacité discriminative des différents modèles prédictifs, l'aire sous la courbe (AUC) et les intervalles de confiance à 95 % correspondants ont été calculés. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R à un niveau de significativité de $p < 0,05$.

5.1.4 Aspects réglementaires et éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Liège. Un consentement éclairé signé a été obtenu de la part des patients dès qu'ils sont entrés à la clinique de l'asthme. Ils ont accepté que leurs données cliniques et les résultats de santé qu'ils ont rapportés dans le cadre de la routine soient utilisés à des fins de recherche.

5.2. Matériels et méthodes du 2^{ème} objectif principal

5.2.1 Type d'étude et population étudiée

Facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme

Une étude observationnelle transversale et une étude longitudinale ont été menées sur des patients asthmatiques adultes (≥ 18 ans) recrutés à la clinique de l'asthme du CHU de Liège (Belgique) entre 2003 et 2020 (Fig. 1). Conformément aux critères de l'initiative mondiale pour l'asthme (GINA) ⁽¹⁾, le diagnostic d'asthme était basé sur la présence de symptômes typiques (respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique, et toux) associés à une réversibilité de 12 % et 200 ml du VEMS après inhalation de 400 µg de salbutamol et/ou d'un test de provocation bronchique à la méthacholine entraînant une chute de 20 % du VEMS ≤ 16 mg/ml chez les patients ayant un VEMS pré-bronchodilatation ≥ 70 % de la valeur prédite. Préalablement à la réalisation des différentes épreuves fonctionnelles respiratoires, les patients étaient invités à compléter les questionnaires de contrôle de l'asthme et de la qualité de vie liée à l'asthme.

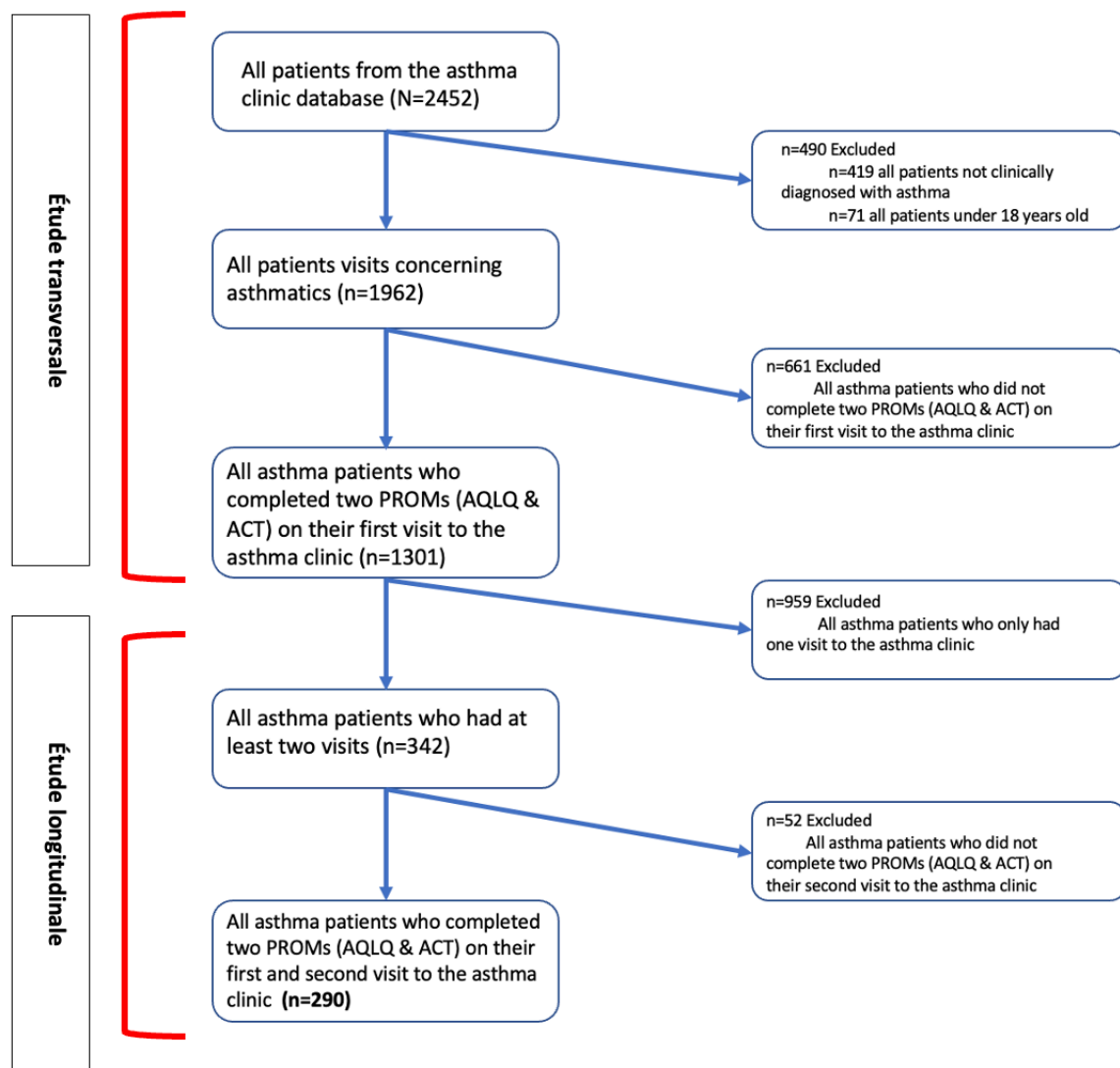


Figure 1 : Procédure de constitution des échantillons de l'étude transversale (n=1301) et longitudinale (n=290)

Impact des symptômes respiratoires sur la qualité de vie liée à l'asthme

Une étude transversale a été menée sur des adultes (≥ 18 ans) asthmatiques non traités recrutés à la clinique d'asthme du CHU de Liège (Belgique) pour confirmation du diagnostic d'asthme entre 2018 et 2021 ($n = 171$). En utilisant les critères de la Global initiative for asthma (GINA) ⁽¹⁾, le diagnostic d'asthme était basé sur des symptômes typiques (sifflements, essoufflement, oppression thoracique, sécrétions et toux) et une réversibilité de 12 % et 200 ml de VEMS après inhalation de 400 µg salbutamol ou d'un test de provocation bronchique à la méthacholine provoquant une chute de 20 % du VEMS ≤ 8

mg/ml lorsque le VEMS était ≥ 70 % de la valeur prédite. Pour le test de provocation bronchique à la méthacholine, le seuil de 8 mg/mL a été choisi conformément aux récentes guidelines de l'ERS ⁽¹⁵⁾ sur le diagnostic de l'asthme chez l'adulte qui recommandent notamment pour les patients non traités par ICS (steroid-naïve) le seuil de 8 mg/mL plutôt que 16 mg/mL. Préalablement à la réalisation des différents tests diagnostic, les patients étaient invités à compléter 5 échelles de Likert mesurant l'intensité des 5 principaux symptômes d'asthme.

5.2.2 Paramètres étudiés et outils de la collecte des données

Facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme

Qualité de vie liée à l'asthme (variable dépendante)

La qualité de vie liée à l'asthme a été mesurée à l'aide du Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini AQLQ) ⁽³⁾.

Caractéristiques démographiques et pathologiques (variables indépendantes)

Les caractéristiques démographiques et sanitaires étaient l'âge, le sexe, l'atopie, le tabagisme, l'IMC, l'âge d'apparition de l'asthme et le traitement. L'atopie était définie par un test IgE positif ($> 0,35$ kU/L) à un ou plusieurs aéroallergènes courants (pollen de graminées, pollen d'arbre, chat, chien, moisissures et acarien de la poussière de maison). Le statut tabagique a été divisé en trois catégories : jamais fumeur, ex-fumeur (ayant arrêté de fumer au moins 6 mois auparavant) et fumeur actuel. Le traitement a été divisé en quatre catégories sur la base de ce que le patient rapportait à l'anamnèse : (1) aucun traitement ; (2) bêta-agonistes à courte durée d'action (SABA) seuls selon les besoins ; (3) traitement d'entretien comprenant CSI + bêta-agonistes à longue durée d'action (LABA) et/ou antagoniste des récepteurs des leucotriènes (LTRA) ; et (4) tout traitement d'entretien associé à un corticostéroïde oral (OCS). Aucun des patients inclus dans cette étude n'était traité par traitements biologiques.

Les caractéristiques de la maladie étaient le contrôle de l'asthme, les exacerbations, la fonction pulmonaire (VEMS en % des valeurs prédites, CVF % des valeurs prédites, VEMS/CVF %) et l'inflammation systémique et des voies respiratoires (FeNO, % d'éosinophiles et de neutrophiles dans le sang et dans les expectorations). Pour évaluer le contrôle de l'asthme, le questionnaire ACT ⁽⁴⁾ a été choisi plutôt que celui de l'ACQ ⁽¹⁶⁾, car ce dernier collecte, outre des données auto-rapportées par le patient, des données biomédicales. Or, notre intention était de mobiliser des questionnaires fondés uniquement sur des données rapportées par le patient.

Impact des symptômes respiratoires sur la qualité de vie liée à l'asthme

Qualité de vie liée à l'asthme (variable dépendante)

La qualité de vie liée à l'asthme a été mesurée à l'aide du Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini AQLQ) ⁽³⁾.

Échelles d'intensité des symptômes de l'asthme, caractéristiques démographiques et pathologiques (variables indépendantes)

Les niveaux d'intensité des cinq symptômes classiques de l'asthme (respiration sifflante, dyspnée, toux, expectoration et oppression thoracique) ⁽²⁾ ont été mesurés à l'aide d'échelles de Likert qui s'étendent sur cinq niveaux (de 0 à 4), le niveau 0 signifiant que le symptôme n'est pas présent et le niveau 4 exprimant l'intensité la plus forte du symptôme concerné.

Les caractéristiques démographiques étaient l'âge, le sexe, l'atopie, le tabagisme et l'indice de masse corporelle (IMC). L'atopie était définie par un test IgE positif ($>0,35$ kU/L) à un ou plusieurs aéroallergènes courants de notre région (pollen de graminées, pollen d'arbre, chat, chien, moisissures, acarien et la poussière de maison). Le statut tabagique a été divisé en trois catégories : jamais fumeur, ex-fumeur (ayant arrêté de fumer au moins 6 mois auparavant) et fumeur actuel.

Les caractéristiques de la maladie étaient les paramètres la fonction pulmonaire collectés via un spiromètre (VEMS en % des valeurs prédites, CVF % des valeurs prédites, VEMS/CVF %) et l'inflammation systémique et des voies respiratoires investiguées par une prise de sang, une analyse des expectorations induites (% d'éosinophiles et de neutrophiles dans le sang et dans les expectorations) et une mesure du monoxyde d'azote exhalé (FeNO).

5.2.3 Analyses statistiques

Facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme

La normalité de la distribution des données quantitatives a été évaluée numériquement en comparant la moyenne et la médiane et graphiquement en utilisant un histogramme et un graphique quantile-quantile (QQ plot). Le test de normalité de Shapiro-Wilk a été utilisé pour compléter cette évaluation. Les variables quantitatives ont été résumées en conséquence en utilisant la médiane et l'intervalle interquartile (P25-P75), tandis que les effectifs et les pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives.

S'agissant de l'étude transversale, les facteurs prédictifs de l'AQLQ et de ses quatre dimensions ont fait l'objet d'une analyse de régression multiple. Compte tenu de la

structure asymétrique et limitée - c'est-à-dire des valeurs restreintes à l'intervalle entre 1 et 7 - de la variable réponse, un modèle de régression bêta a été envisagé.

S'agissant de l'étude longitudinale, pour évaluer les facteurs prédictifs de l'AQLQ et de ses quatre dimensions à travers le temps, des modèles mixtes de régression bêta univariés ont d'abord été appliqués, dans lesquels chaque facteur a été considéré individuellement avec le temps et la variable changement de traitement comme effets fixes, ainsi que des effets aléatoires pour l'identification des participants. Ensuite, en incorporant tous les facteurs significatifs des modèles univariés, un modèle mixte de régression bêta multivarié a été envisagé.

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R à un niveau de significativité de $p < 0,05$.

Impact des symptômes respiratoires sur la qualité de vie liée à l'asthme

Les moyennes et les écarts types ($\pm$ SD) ont été utilisés pour décrire les variables quantitatives, tandis que les pourcentages et les effectifs ont été utilisés pour les variables qualitatives. Les associations entre l'intensité des symptômes et l'AQLQ ont été déterminées en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman. Des analyses de régression linéaire multiple ont été réalisées pour identifier les symptômes indépendamment associés à l'AQLQ. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism (version 9.4.1) à un niveau de significativité de $p < 0,05$.

5.2.4 Aspects réglementaires et éthiques

Les trois études ont été approuvées par le comité d'éthique du CHU de Liège. Un consentement éclairé signé a été obtenu de la part des patients dès qu'ils sont entrés à la clinique de l'asthme. Ils ont accepté que leurs données cliniques et les résultats de santé qu'ils ont rapportés dans le cadre de la routine soient utilisés à des fins de recherche.

5.3. Matériels et méthodes du 3^{ème} objectif principal

5.3.1 Type d'étude et population étudiée

Une étude mixte avec une stratégie explicative séquentielle ⁽⁵⁾ a été réalisée. Dans ce type d'étude, les données quantitatives sont d'abord collectées pour être explorées plus en profondeur ensuite par des données qualitatives. Pour l'étude quantitative, une enquête en ligne facultative et anonyme a été envoyée aux professionnels de santé (pneumologue, infirmier, kinésithérapeute, psychologue ou assistant social qui s'occupent des patients asthmatiques adultes) de tous les centres spécialisés dans la gestion de l'asthme en

Belgique francophone (n=19). Ces centres ont été identifiés via le registre de l'asthme sévère de la Belgian Respiratory Society (BeRS). Pour les données qualitatives, les données de l'enquête ont été utilisées pour construire un guide d'entretien. Ce dernier a été utilisé pour mener des entretiens semi-structurés avec les professionnels de santé qui ont accepté de participer à cette partie de l'étude. Ces entretiens ont été menés dans le but de comprendre plus en profondeur le point de vue des professionnels de la santé.

5.3.2 Paramètres étudiés et outils de collecte des données

Enquête en ligne

L'enquête a été déposée sur une plateforme en ligne accessible entre juin et octobre 2021. L'enquête, outre la collecte de données socio-démographiques, était composée de trois grandes parties construites à partir de la littérature scientifique pertinente ^(6 7 8 9). La première explorait la vision que les professionnels de santé (PS) ont des soins centrés sur le patient à travers 7 questions notées sur une échelle de Likert en 10 points (1 signifiait pas du tout d'accord, tandis que 10 signifiait tout à fait d'accord) évaluant, d'une part, les attitudes des PS vis-à-vis la relation de soin, et d'autre part, la relation de soin telle qu'elle est dans la pratique des PS. Les 7 questions ont été construites à partir des 7 dimensions nécessaires à l'inscription de la relation de soins dans une démarche d'engagement du patient telles qu'identifiées dans l'étude menée par Halabi et al. ⁽⁷⁾. Cette première partie était réservée à tous les participants qu'ils utilisent ou non des PROMs en pratique clinique. Les deuxième et troisième parties du questionnaire explorait l'utilisation (actuelle et idéale) d'un médium (les PROMs) dans la relation soignant-soigné reconnu comme étant au service des soins centrés sur le patient ^(6 10 11). Les questions composant la deuxième et troisième partie du questionnaire ont été construites en reprenant les différentes dimensions d'utilisation des PROMs en pratique clinique reconnues dans la littérature ^(6 8). Plus spécifiquement, les questions relatives aux raisons d'usage et aux modalités pratiques d'utilisation des PROMs ont été construites en reprenant le guide d'usage des PROMs en pratique clinique à l'attention des PS développé par l'international society for quality of life research (ISOQOL) ⁽⁹⁾. La seconde partie explorait la (non)utilisation actuelle des PROMs en routine par les PS à travers des questions à choix multiples. À l'exception de la première question demandant si les participants utilisaient ou non les PROMs en routine, toutes les autres questions de cette deuxième partie étaient réservées aux participants utilisant les PROMs en pratique clinique. La troisième partie explorait les préférences des PS en matière d'utilisation des PROMs en pratique clinique par le biais de questions à choix multiples. Cette troisième partie était disponible pour tous les participants, qu'ils utilisent ou non les PROMs en routine.

Entretiens qualitatifs

Des entretiens semi-structurés en personne ont été menés entre janvier 2022 et juillet 2022.

Le guide d'entretien a été construit à partir des résultats de l'enquête en ligne, de la littérature scientifique pertinente (^{6 7 8 9}) et des trois pôles en interaction (situation actuelle, situation attendue et perspectives d'action) du modèle d'analyse des besoins élaboré par E. Bourgeois (¹²).

5.3.3 Analyse des données collectées

Enquête en ligne

Les variables quantitatives ont été résumées à l'aide de la médiane et de l'intervalle interquartile (P25-P75), tandis que les nombres et les pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives. Concernant la vision que les PS ont des soins centrés sur le patient, des tests de Wilcoxon ont été réalisés pour comparer les attitudes et les pratiques. L'influence des paramètres socio-démographiques sur l'utilisation ou non des PROM en pratique courante a été évaluée par des tests du Chi2. Des questions similaires posées à la fois dans l'utilisation actuelle des PROM (deuxième partie du questionnaire) et dans l'utilisation idéale des PROM (troisième partie du questionnaire) ont été analysées à l'aide de tests du Chi2. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism (version 9.4.1) à un niveau de signification de $p < 0.05$.

Entretiens qualitatifs

Une analyse thématique a été réalisée sur tous les récits anonymisés des 11 PS (^{13 14}). À partir des récits des participants, le chercheur principal (GL) a extrait des verbatims pour les compiler en groupes de contenu similaire appelés « codes ». Ensuite, les codes ont été regroupés en groupes plus larges appelés « thèmes ». Suite à un processus itératif, l'introduction d'un nouveau code impliquait la relecture de tous les récits pour s'assurer que l'extraction des données était complète. L'ensemble de ces travaux a contribué à la construction d'une première grille d'analyse (ex. liste des thèmes). Ensuite, trois autres enquêteurs et experts en recherche qualitative (BV, BP et DK) ont classé un échantillon de 100 citations transmises par l'enquêteur principal (GL). La délibération itérative a abouti à un consensus de l'équipe sur les écarts de codage, les codes émergents, la description modifiée du codage et le choix et l'organisation des thèmes. Tout cela a conduit à une nouvelle grille d'analyse. Le chercheur principal (GL) a classé tous les verbatims à l'intérieur d'un thème, puis les a résumés pour faire ressortir les idées principales. Enfin,

les observations ont permis de construire des pistes présentant les conditions de mise en œuvre des PROMs dans une logique d'engagement du patient dans ses soins.

5.3.4 Aspects réglementaires et éthiques

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Liège (numéro du protocole : 2021/106).

Bibliographie

Bibliographie

1. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020.; 2020. www.ginasthma.org. Accessed August 21, 2020.
2. Gater A, Nelsen L, Fleming S, et al. Assessing Asthma Symptoms in Adolescents and Adults: Qualitative Research Supporting Development of the Asthma Daily Symptom Diary. *Value Heal*. 2016;19(4):440-450. doi:10.1016/j.jval.2016.01.007
3. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999;14(1):32-38. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14a08.x
4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.008
5. Ivankova N V., Creswell JW, Stick SL. Using Mixed-Methods Sequential Explanatory Design: From Theory to Practice. *Field methods*. 2006;18(1):3-20. doi:10.1177/1525822X05282260
6. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. *BMJ*. 2015;350. doi:10.1136/bmj.g7818
7. Halabi IO, Scholtes B, Voz B, et al. "Patient participation" and related concepts: A scoping review on their dimensional composition. *Patient Educ Couns*. 2020;103(1):5-14. doi:10.1016/j.pec.2019.08.001
8. Øvretveit J, Zubkoff L, Nelson EC, Frampton S, Knudsen JL, Zimlichman E. Using patient-reported outcome measurement to improve patient care. *Int J Qual Heal Care*. 2017;29(6):874-879. doi:10.1093/intqhc/mzx108
9. International Society for Quality of Life Research, Aaronson N, Elliott T, et al. *User's Guide to Implementing Patient-Reported Outcomes Assessment in Clinical Practice*.; 2015.
10. Lavalley DC, Chenok KE, Love RM, et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care Importance Of Patient Engagement. 2016;35. doi:10.1377/hlthaff.2015.1362
11. Gross O. *L'engagement Des Patients Au Service Du Système de Santé*. Doin Editi. Paris: Presses universitaires de la méditerranée; 2018. <http://journals.openedition.org/edso/2924>. Accessed January 29, 2021.
12. Bourgeois É. L'analyse des besoins de formation dans les organisations : un modèle théorique et méthodologique. *Mes évaluation en éducation*. 1991;14(1).
13. Miles MB, Michael Huberman A, Saldaña J. *Qualitative Data Analysis. A Methods Sourcebook*. Vol 4. Arizona, USA: SAGE Publishing; 2019.
14. Vaismoradi M, Jones J, Turunen H, Snelgrove S. Theme development in qualitative content analysis and thematic analysis. *J Nurs Educ Pract*. 2016;6(5). doi:10.5430/jnep.v6n5p100

-
15. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. February 2022;2101585. doi:10.1183/13993003.01585-2021
 16. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x

PARTIE 3

RESULTATS

Chapitre 6

Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis



Publié sous la référence :

Louis G, Schleich F, Guillaume M, Kirkove D., Nekoe Zahrei H., Donneau A.-F., Henket M., Paulus V., Guissard F., Louis R., Pétré B. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis. ERJ Open Res 2023; 9: 00451-2022 [DOI: [10.1183/23120541.00451-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00451-2022)].

Chapitre 6. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis

6.1. Abstract

Introduction

Although asthma is a common disease, its diagnosis remains a challenge in clinical practice with both over/under-diagnosis. Here, we performed a prospective observational study investigating the value of symptom intensity scales alone or combined with spirometry and FeNO to aid in asthma diagnosis.

Methods

We recruited, over a 38-month period, 303 untreated patients complaining with symptoms suggestive of asthma (cough, chest tightness, dyspnea, airway secretion and wheezing). The whole cohort was split in a training cohort (n=166) for patients recruited in odd months and a validation cohort (n=137) for the patients recruited in even months. Asthma was diagnosed either by a positive reversibility test ($\geq 12\%$ and 200ml) and/or a positive bronchial challenge test ($PC_{20M} \leq 8\text{mg/ml}$). In order to assess the diagnostic performance of symptoms, spirometric indices and FeNO, we performed ROC curve analysis and multivariable logistic regression to identify the independent factors associated with asthma in the training cohort. Then, the derived predictive models were applied to the validation cohort.

Results

63% of patients in the derivation cohort and 58% in the validation cohort were diagnosed as being asthmatics. After logistic regression wheezing was the only symptom to be significantly associated with asthma. Similarly, FEV1% predicted, FEV1/FVC% and FeNO were significantly associated with asthma. A predictive model combining these four parameters yielded an AUC of 0.76 (95%CI: 0.66-0.84) in the training cohort and 0.73 (95%CI: 0.65-0.82) when applied to the validation cohort.

Conclusion

Combining wheezing intensity scale with spirometry and FeNO may help in improving asthma diagnosis accuracy in clinical practice.

Chapitre 7

Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center



Publié sous la référence :

Louis G, Pétré B, Schleich F, Nekoe Zahraei H., Donneau A.-F., Silvestre A., Henket M., Paulus V., Guissard F., Guillaume M., Louis R. Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center. Clin Transl Allergy. 2021;e12054. [DOI: [10.1002/ctt2.12054](https://doi.org/10.1002/ctt2.12054)].

Chapitre 7. Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center

7.1. Abstract

Background

In recent decades, asthma-related quality of life questionnaires have joined objective clinical indicators as important outcome measures. In this study we sought to investigate the predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of patients recruited from a secondary care center.

Methods

We conducted a cross-sectional study on asthmatics (N=1301) recruited from the Liège University Hospital asthma clinic (Belgium). After performing a descriptive analysis highlighting the distribution of scores from the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini-AQLQ) and its four dimensions (symptoms, activity limitation, emotional function, and environmental stimuli), we did multiple regression analysis to identify the independent predictors of AQLQ.

Results

Multiple regression beta analysis showed that AQLQ and its four dimensions were primarily associated with asthma control ($p < 0.0001$ in all instances). Female gender was associated with a lower score for the AQLQ's activity and environmental dimensions ($p < 0.05$ for both), while current smokers had a higher score on the AQLQ's environmental dimension ($p < 0.0001$). The burden of asthma treatment was associated with a lower score for the AQLQ's emotional ($p < 0.05$) and environmental ($p < 0.05$) dimensions. BMI was associated with a lower score in the AQLQ's activity dimension ($p < 0.0001$), while the opposite was true for the FeNO test ($p < 0.0001$). Sputum neutrophils were inversely related to the score for the AQLQ's symptom dimension ($p < 0.05$), whereas post-bronchodilator FEV₁ showed a positive relationship for that same dimension ($p < 0.05$).

Conclusion

Asthma control is the main predictor of AQLQ score and impacts all its dimensions, but demographic, functional, and airway inflammatory parameters may also influence some dimensions of the AQLQ.

Chapitre 8

Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics



Publié sous la référence :

Louis G, Pétré B, Schleich F, Nekoe Zahrei H., Donneau A.-F., Henket M., Paulus V., Guissard F., Guillaume M., Louis R. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics. *Quality of Life Research*. 2023 [DOI: [10.1007/s11136-022-03339-0](https://doi.org/10.1007/s11136-022-03339-0)].

Chapitre 8. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics

8.1. Abstract

Purpose

Asthma negatively impacts health-related quality of life (HRQL). The objective is to investigate the longitudinal relationship between HRQL in asthma and disease control, demographic and clinical objective parameters in an adult population in real-life settings.

Methods

We conducted a longitudinal study on adult asthmatics recruited from Liege University Hospital Asthma Clinic (Belgium) between 2011 and 2019. We selected those who had two visits and completed two patient-reported outcome measures (PROMs), the asthma control test (ACT) and the mini asthma quality of life questionnaire (AQLQ) (n=290). AQLQ was the dependent variable. Demographic, functional and inflammatory characteristics, asthma control and exacerbations were the independent variables.

We applied generalized linear mixed models to identify the factors associated with change in AQLQ and its dimensions.

Results

Median (IQR) time interval between the two visits was 7 (5-19) months. Overall, median (IQR) global AQLQ increased from 4.1 (3-5.1) to 4.6 (3.4-5.9) ($p<0.0001$). All AQLQ dimensions significantly improved, apart the environmental one. AQLQ improved in patients who had both step-up and step-down pharmacological treatment as well as in patients reporting no change between the two visits. The fitted models indicated that change in ACT was the main predictor of change in AQLQ ($p<0.0001$). A rise in 3 units in ACT predicted an improvement of 0.5 AQLQ (AUC-ROC= 0.85; $p<0.0001$). Change in BMI inversely impacted global AQLQ ($p<0.01$) and its activity dimension ($p<0.0001$).

Conclusion

Asthma control and BMI are key predictors of asthma quality of life acting in an opposite direction. AQLQ may improve without step-up in the pharmacological treatment.

Chapitre 9

How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics



Publié sous la référence :

Louis G, Schleich F, Louis R, Guillaume M., Sousa-Pinto B., Bousquet J., Pétré B. How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics. *Respiratory Medicine* 207. 2023, 107098, 0954-6111 [DOI: [10.1016/j.rmed.2022.107098](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107098)].

Chapitre 9. How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics

9.1. Abstract

Many studies exploring the factors associated with asthma-specific quality of life (QOL) have shown that asthma control is the main predictor of asthma-related QOL. However, to the best of our knowledge, no study has ever explored the individual impact of the five main symptoms of asthma (wheezing, dyspnea, chest tightness, cough and airway secretion) reported directly by the patient on asthma-related QOL. A cross-sectional study was conducted on untreated adult (≥ 18 years) asthmatics recruited from the Liege University Hospital Asthma Clinic (Belgium) for asthma diagnosis confirmation between 2018 and 2021 (n=171). Multiple linear regression analysis demonstrated that dyspnea and chest tightness were the two leading factors associated with asthma-related QOL in a population of mild asthma.

Keywords

Asthma – quality of life – symptoms – PROM

Highlights

- Knowing which specific symptoms have the greatest impact on the daily lives of asthma patients is fundamental for improving patient's management.
- This is the first study to explore the impact of the five main symptoms of asthma (wheezing, dyspnea, chest tightness, cough and airway secretion) reported directly by the patient on asthma-related quality of life.
- This study shows that each symptom harbors specific value helping to refine the understanding of the disease and its management.

Chapitre 10

The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study



Publié sous la référence :

Louis G, Voz B, Guillaume M, Kirkove D., Pétré B. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study. Clinical and Translational Allergy. 2023 [DOI: [10.1002/clt2.12248](https://doi.org/10.1002/clt2.12248)].

Chapitre 10. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study

10.1. Abstract

Introduction

Recently, the literature has promoted the use of patient-reported outcome measures (PROMs) in clinical practice as a means to foster patient engagement. However, conditions necessary to support the use of PROMs to encourage asthma patient engagement are not clearly defined. Therefore, we sought (1) to explore the current and ideal use of PROMs by healthcare professionals (HP) in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium, and (2) to understand under which conditions the use of PROMs contributes to patient engagement.

Methods

We undertook a mixed-methods study with both anonymous online survey and in-person qualitative semi-structured interviews conducted with HPs to understand their perspectives on the routine use of PROMs. HPs were recruited from 16 asthma centers (french-speaking Belgium) identified via the Belgian Respiratory Society.

Results

Of the 170 HPs identified from the 16 participating centers, 51 (30%) responded to the survey (n=51) and 11 completed semi-structured interviews. 53% (27/51) of the surveyed HPs reported using PROMs primarily for asthma monitoring and clinical research while all reported that PROMs should primarily be used in practice to facilitate communication with the patient and to address neglected aspects of the care relationship such as the psychosocial aspects of the disease. The qualitative interviews revealed avenues for moving from a medical-centered and utilitarian use of PROMs to a use serving patient engagement. This would require HPs to go beyond their current representation of PROMs, to use instruments offering a more holistic image of the patient, to incorporate PROMs into a digital tool and to integrate PROMs in a patient education process.

Conclusion

The main findings of this study suggest relevant avenues for using PROMs in ways that support patient engagement.

PARTIE 4

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

Chapitre 11

Discussion générale

11.1. Discussion générale

11.1.1 Synthèse des principaux résultats

Le présent projet de recherche doctoral s'inscrit dans le cadre de travaux visant (i) à évaluer la contribution des PROMs dans la prédiction de l'asthme chez l'adulte ; (ii) à évaluer, à partir de données de vie réelle collectées dans une clinique de l'asthme où les PROMs sont mobilisés en pratique, les déterminants de la qualité de vie des patients asthmatiques adultes ; et (iii) à explorer l'usage fait des PROMs par les professionnels de santé des centres spécialisés dans la gestion de l'asthme en Belgique francophone. Ce projet de thèse a été construit autour de cinq études.

Tout d'abord, l'objectif de la première étude était d'évaluer la performance prédictive de l'intensité des 5 principaux symptômes d'asthme auto-rapportés par le patient et d'investiguer comment leur combinaison avec les indices spirométriques et le FeNO peut améliorer la prédiction de l'asthme. Cette étude a démontré que, pris individuellement, un PROM (échelle intensité du sifflement) avait une meilleure capacité discriminative (AUC (95% CI) = 0.67 (0.59-0.76) ; $p < 0.001$) que certains biomarqueurs dont le FeNO (AUC (95% CI) = 0.56 (0.47-0.66) ; $p = 0.18$) pourtant recommandé dans certaines guidelines, telles que les récentes guidelines de l'ERS ⁽¹⁾, pour établir le diagnostic d'asthme. Par ailleurs, un PROM (échelle intensité du sifflement), combiné à une mesure unique des indices spirométriques et du FENO, offrait la meilleure capacité discriminative (AUC (95% CI) = 0.73 (0.65-0.82)) avec une valeur prédictive positive élevée (0.88).

Ensuite, la deuxième et troisième études visaient à évaluer les facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme dans une population de patients asthmatiques adultes, de façon transversale et longitudinale respectivement. Ces études ont démontré qu'un PROM (ACT, une mesure du contrôle de l'asthme auto-rapportée par le patient) était le principal et unique facteur prédictif de la qualité de vie liée à l'asthme dans toutes ses dimensions ($p < 0.0001$). L'étude longitudinale a également démontré que l'ACT était un facteur prédictif de la variation de la qualité de vie liée à l'asthme à travers le temps, et ce indépendamment du (changement de) traitement pharmacologique. La quatrième étude visait à explorer la relation entre les symptômes d'asthme, auto-rapportés par des patients asthmatiques légers non traités, et la qualité de vie liée à l'asthme. Cette étude est venue raffiner les deux études précédentes en démontrant que la dyspnée ($p < 0.0001$) et l'oppression thoracique ($p < 0.01$) étaient des facteurs associés à la qualité de vie liée à l'asthme, même après avoir contrôlé pour l'ACT.

Enfin, bien que les résultats de nos 4 premières études (^{2 3 4 5}) soulignent l'importance de la contribution des PROMs dans la prédiction de l'asthme et dans l'accompagnement du patient asthmatique adulte, ils ne permettent pas de *comprendre concrètement comment* l'usage en routine des PROMs aménage la prise en charge du patient. Partant de ce constat, il nous est apparu pertinent d'explorer, à travers une étude mixte menée auprès de professionnels de santé issus de centres d'asthme situés en Belgique francophone, l'usage fait des PROMs en routine, et de comprendre les conditions qui sous-tendent l'usage des PROMs dans une perspective d'engagement du patient dans ses soins, perspective dont la littérature scientifique reconnaît qu'elle améliore la qualité de vie (^{6 7 8}). Cette dernière étude a démontré l'existence d'un décalage entre l'usage qui est fait actuellement des PROMs par les professionnels de santé, au service d'une prise en charge médico-centrée, et l'usage idéal qui devrait être fait des PROMs s'inscrivant dans une perspective d'engagement du patient dans ses soins. L'étude a également montré que l'usage des PROMs dans une perspective d'engagement du patient était notamment facilité par une utilisation ne se limitant pas à la seule valeur numérique réductrice des PROMs, par l'utilisation d'autres outils offrant une image plus globale du patient (PROMs génériques et PREMs), par l'intégration des PROMs dans un outil de santé digitale, et par l'inscription des PROMs dans un processus d'éducation du patient.

11.1.2 Confrontation à la littérature existante

L'ensemble de la recherche fournit un éclairage sur la contribution des PROMs aux différentes étapes clés du parcours de soins (diagnostic, suivi et accompagnement) d'un patient asthmatique adulte. À cet égard, il nous est apparu pertinent de construire la discussion en trois points interconnectés. Premièrement, la valeur des PROMs dans la prévention secondaire et tertiaire (⁹) de l'asthme, telle que démontrée dans nos études, sera discutée au regard de la littérature. Deuxièmement, compte tenu de la faible utilisation des PROMs dans le système de santé belge (¹⁰), mais aussi dans la pratique des professionnels de santé des centres d'asthme telle que révélée dans notre étude mixte, il est apparu important d'interroger la valeur accordée à la perspective du patient dans l'exercice de la relation thérapeutique. Troisièmement, devant le peu d'attention accordée aux PROMs dans l'asthme en Belgique, le dernier point de discussion se focalise sur les aspects liés à l'implémentation des PROMs dans la pratique médicale et dans le système de santé.

La valeur des PROMs dans la prévention secondaire et tertiaire dans l'asthme

Nos différents travaux ont contribué à **démontrer la valeur intrinsèque des PROMs comme outil de détection de l'asthme et d'accompagnement du patient asthmatique adulte.**

En lien avec notre première étude ⁽²⁾, la littérature rapporte que le développement de PROMs dans une visée de détection précoce des problèmes de santé a initialement et principalement fait l'objet de travaux dans le domaine de la santé mentale ^(11 12). Dès les années 70-80, plusieurs essais cliniques menés en soins primaires ont cherché à évaluer le potentiel des PROMs comme outil de dépistage des problèmes de santé mentale ^(13 14). Ces différents travaux se sont concentrés sur la valeur des PROMs dans le dépistage de la dépression et l'anxiété ^(13 14). L'hypothèse sous-jacente de ces études était que les médecins généralistes ignoraient que certains de leurs patients souffraient de dépression et/ou d'anxiété et que le fait de leur fournir un score informant sur la probabilité que le patient en souffre augmenterait la capacité des médecins généralistes à détecter la maladie chez leurs patients et à prendre les actions de santé nécessaires ^(11 13 14). Ainsi, Mazonson et al. ⁽¹¹⁾ ont démontré, en médecine de première ligne dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé, que la communication des résultats d'un questionnaire au médecin généraliste, permettait d'augmenter de façon statistiquement significative la détection de patients atteints d'anxiété comparativement au groupe contrôle qui n'utilisait pas de questionnaire. Dans le domaine de la cancérologie, l'utilisation de PROMs en routine clinique chez des patients cancéreux a démontré un intérêt scientifique pour dépister des problèmes de santé non détectés par les professionnels de santé ^(15 16). En ce sens, Erharter et al. ⁽¹⁶⁾ ont notamment démontré, dans une unité de neuro-oncologie, que l'utilisation d'un PROM (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire [QLQ-C30]) en routine sur des patients atteints d'une tumeur cérébrale contribuait à une meilleure détection de certains symptômes, qui seraient autrement passés inaperçus. Dans l'asthme, dès les années 90, des questionnaires auto-rapportés par le patient sont utilisés dans le cadre d'une vaste étude épidémiologique multicentrique, la European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), pour évaluer et comparer la prévalence de l'asthme en Europe ⁽¹⁷⁾. Pour sélectionner les sujets, l'étude employait un « screening » questionnaire de 10 items avec des modalités de réponse binaire (oui ou non) qui comportait notamment des questions sur la présence ou non de symptômes d'asthme (sifflement, dyspnée, oppression thoracique et toux) ⁽¹⁷⁾. Toutefois, au niveau de la pratique clinique, ce n'est que récemment que la littérature a identifié la prise en considération de la perspective du patient et son intégration dès la phase de détection de la maladie comme un besoin, et ce notamment afin de réduire le nombre important de mauvais diagnostics d'asthme

rapportés en médecine de première ligne (^{18 19 20}). Face à ce constat, nos travaux apportent une contribution significative sur l'usage des PROMs au service de la détection précoce de l'asthme et compatible avec les activités de première ligne. Tout d'abord, contrairement au peu d'études qui ont investigué la performance prédictive de seulement certains symptômes d'asthme sous forme dichotomique (oui ou non) (^{21 22}), nous avons développé des échelles d'intensité pour les 5 principaux symptômes d'asthme. Ces dernières nous ont permis d'avoir une approche plus fine de l'impact des symptômes sur la probabilité d'avoir un asthme. De fait, bien qu'une partie de nos résultats va dans le même sens que ceux de Sistek et al. (²¹) en démontrant que le sifflement bronchique est le principal symptôme significativement associé à la probabilité d'avoir un asthme, nos résultats les dépassent et les affinent en donnant une valeur de cut-off grâce à l'échelle d'intensité. La valeur globale du cut-off de notre modèle, intégrant des paramètres applicables et recommandés en première ligne de soins conformément aux récentes guidelines de l'ERS (¹), pourrait constituer un moyen efficace pour aider le médecin généraliste à effectuer un premier tri entre les patients suspectés d'asthme et les autres. En effet, le modèle proposé repose sur un test qui revêt un caractère simple, rapide et non invasif. Le test implique de la part du patient de remplir une échelle d'intensité du sifflement bronchique et de souffler *une fois* dans le spiromètre et dans l'appareil mesurant le FeNO. Le tout pouvant être fait dans un délai de maximum 10 minutes, c'est-à-dire la moitié du temps nécessaire pour réaliser un test de réversibilité. En ce sens, le test développé s'inscrit dans les critères d'acceptabilité définis par l'OMS (²³) pour la mise en place d'un dépistage (e.g., la maladie visée par le dépistage doit être un problème de santé publique, un traitement accepté et reconnu pour les personnes atteintes de la maladie existe, le nouveau test doit être simple et peu coûteux).

S'agissant de l'usage des PROMs comme outil d'accompagnement du patient, nous proposons d'interpréter les résultats de nos deuxième (³), troisième (⁴) et quatrième études (⁵) à la lumière des travaux de Rotter (²⁴) sur la psychologie du contrôle et sa notion de *locus de contrôle*. Selon Rotter, les réussites ou les performances d'un individu peuvent être attribuées à des facteurs internes (liés à la volonté de l'individu, à ses connaissances, à ses compétences), dans ce cas on parle de locus de contrôle interne ; ou bien elles peuvent être attribuées à des facteurs externes (liés à la chance, le hasard, des forces divines), dans ce cas on parle de locus de contrôle externe (²⁴). Nos résultats montrent que la qualité de vie des patients asthmatiques est significativement associée au contrôle perçu de la maladie (^{3 4}). Plus un patient a une perception élevée de son contrôle de la maladie, plus sa qualité de vie liée à l'asthme augmente. Bien que nos résultats éclairent sur l'importance du niveau de perception de contrôle dans l'amélioration de la qualité de vie, ils ne renseignent pas sur ce qui anime la perception du contrôle. Toutefois, la

littérature montre notamment qu'une faible perception du niveau de contrôle de l'asthme par le patient est significativement associée à un faible niveau d'instruction ⁽²⁵⁾. Ce résultat soutient l'idée qu'une perception élevée du contrôle de l'asthme chez certains patients peut notamment s'expliquer par leur niveau de connaissances qui les amènerait à adopter des comportements qui renforcent leur qualité de vie. Cette situation est révélatrice d'inégalités sociales de santé et démontre l'importance de la prise en considération en routine de l'ACT pour révéler le niveau de contrôle du patient et adopter en conséquence des actions de santé personnalisées. Ainsi, un patient avec un score d'ACT faible associé à un faible niveau d'instruction devrait d'autant plus bénéficier de séances d'ETP ^(26 27) personnalisées pour améliorer sa qualité de vie. Pour ce type de patient, outre le développement de compétences d'autosoins (e.g., reconnaître les symptômes d'asthme et savoir comment les soulager en recourant notamment à la bonne utilisation technique d'un bronchodilatateur), il serait surtout nécessaire de développer des compétences d'adaptation de manière à renforcer en particulier leur confiance et par conséquent leur locus de contrôle interne.

Notre première ⁽²⁾ et notre quatrième étude ⁽⁵⁾ affinent l'approche par les PROMs en démontrant que chaque symptôme arbore une valeur spécifique qui fournit des informations différentes sur les facettes de la maladie. De ces deux études menées sur une population de patients asthmatiques légers comparables, il ressort que le sifflement est le symptôme le plus associé à la probabilité d'avoir un asthme, alors que la dyspnée et le sentiment d'oppression thoracique sont les symptômes qui ont le plus de retentissement sur la vie des patients. Ces résultats sont en lien avec une étude très récente que nous avons co-menée avec Sousa-Pinto et al. ⁽²⁸⁾ qui est actuellement en révision. Dans cette étude, les auteurs ont mobilisé la base de données issues de l'application mobile centrée sur le patient, MASK-air® ⁽²⁹⁾. Cette dernière est dédiée aux personnes gênées par de la rhinite allergique et/ou de l'asthme et vise à les aider à mieux gérer leur maladie au quotidien. Cette application intègre un auto-reporting de la présence d'asthme, mais également différents PROMs mesurant les symptômes, le contrôle de la maladie et la qualité de vie. L'étude de Sousa-Pinto et al. ⁽²⁸⁾ montre que le sifflement est le symptôme le plus significativement associé à la probabilité d'avoir un asthme, alors que la dyspnée est le symptôme qui impacte significativement le plus le contrôle de l'asthme. Ces résultats sont uniques, car aucune étude n'avait été aussi loin dans l'analyse des symptômes auto-rapportés par le patient précédemment. Cette étude vient soutenir les résultats que nous avons obtenus dans deux études distinctes ^(2 5). Toutefois, ces résultats doivent être nuancés, car plusieurs travaux positionnent également le sifflement et la dyspnée comme des prédicteurs de la probabilité d'avoir une BPCO ^(71 72).

Notre première ⁽²⁾ et notre quatrième étude ⁽⁵⁾ peuvent aussi d'être interprétées à la lumière de la notion de patient sentinelle. Cette dernière peut être définie comme « un individu capable de porter un regard clinique sur son propre corps et d'informer le médecin dès qu'un symptôme annonciateur de la maladie débutante ou récidivante est détecté » ^(73 74). Les 5 échelles d'intensité des symptômes d'asthme mobilisées dans ces deux études peuvent constituer une stratégie simple et efficace de repérage des symptômes annonciateurs de la présence d'asthme, mais également des symptômes annonciateurs de la dégradation de la qualité de vie des patients asthmatiques. Outre son rôle d'identification du ou des symptômes annonciateurs, ce type de PROM peut aller plus loin en donnant une valeur seuil discriminative de la présence d'un asthme ou de la dégradation de la qualité de vie. Utilisé en pratique clinique, ce type de PROMs pourrait contribuer à faire émerger et révéler des patients sentinelles ignorés ou qui s'ignorent. Par ailleurs, ce type de PROMs pourrait venir enrichir les démarches d'ETP, fort centrées sur le domaine cognitif, en aidant les patients à développer des compétences perceptives visant à améliorer leur prise en charge par eux-mêmes ⁽⁷³⁾.

Enfin, au niveau de l'accompagnement des patients asthmatiques, notre étude mixte proposait différentes pistes pour dépasser l'usage médico-centré des PROMs et tendre vers un usage au service de l'engagement du patient dans ses soins. La mise en perspective de ces pistes avec le modèle de Montréal ⁽³⁰⁾ révèle l'importance du rôle joué par d'autres instruments dans la prise en charge du patient asthmatique. Au niveau micro du modèle de Montréal, l'engagement du patient s'étend le long d'un continuum qui va de l'information (niveau d'engagement le plus faible) au partenariat (niveau le plus élevé d'engagement) en passant respectivement par la consultation et la collaboration. Dans notre étude, l'usage qui est fait actuellement des PROMs situe l'engagement du patient au niveau de la consultation, en ce sens que le patient est essentiellement consulté sur sa perception du niveau de contrôle de l'asthme. L'atteinte d'un niveau de collaboration impliquerait de la part des professionnels de santé de mobiliser d'autres outils offrant une image plus globale du patient, tels que les PROMs génériques ou les PREMs, et de dépasser la simple valeur numérique globale réductrice de ces outils pour comprendre (cum prehendere), dans le sens de prendre avec, la complexité du contexte de vie du patient. L'analyse en profondeur des résultats de ces outils (au-delà du score global) avec le patient pourrait conduire à une prise de décision partagée sur les préférences thérapeutiques du patient. Le niveau d'engagement du patient sous la forme d'un partenariat pourrait être atteint en mobilisant un autre instrument identifié comme une piste dans notre étude mixte, à savoir l'ETP. En effet, dans le modèle de Montréal ⁽³⁰⁾, l'atteinte du partenariat implique que le patient soit accompagné dans le développement de ses capacités d'auto-gestion de sa santé. Or, l'ETP repose sur une approche qui vise à

permettre au patient d'acquérir ou de maintenir des compétences et des aptitudes qui lui permettent de mieux vivre sa vie avec la maladie ⁽²⁶⁾. En résumé, ces différents outils renvoient chacun à une identité et une finalité qui leur est propre. Toutefois, leur mise en relation joue l'effet d'un catalyseur pouvant propulser l'engagement du patient d'un niveau de consultation à un niveau de partenariat. La logique actuelle de soins *pour* le patient, véhiculée par l'usage de PROMs spécifiques à l'asthme mesurant le contrôle, peut se voir transformer en logique de soins *avec* le patient, quand elle se voit complétée par des instruments offrant une image holistique du patient qui s'inscrivent dans un processus d'éducation du patient ⁽³¹⁾.

La valeur accordée aux PROMS et à la perspective du patient dans la relation thérapeutique

L'importance démontrée de l'usage des PROMs dans la détection de l'asthme et dans l'accompagnement des patients asthmatiques adultes **interroge le peu de valeur accordée à la perspective du patient, telle que captée par les PROMs, dans le système de santé belge et plus particulièrement en pratique clinique** ⁽¹⁰⁾. Les résultats de notre étude mixte fournissent quelques éléments de réponse à cette interrogation. En effet, seule une faible majorité de professionnels de santé déclaraient utiliser en routine des PROMs essentiellement pour mesurer le contrôle de l'asthme. Dans l'usage qui est fait actuellement de ces PROMs, ils sont considérés par les professionnels de santé comme des outils de quantification de l'expérience du patient qui la réduisent à un chiffre intelligible aux yeux des cliniciens du fait de leur proximité et même de leur comparabilité avec des paramètres biocliniques. Cette situation témoigne d'une asymétrie dans le rapport patient asthmatique-soignant et se rapproche de ce que l'on peut qualifier d'*injustices épistémiques* ⁽³²⁾. L'idée d'injustice épistémique a été introduite en 2007 par la philosophe britannique Miranda Fricker ⁽³²⁾ et renvoie à la remise en question de la capacité d'un individu à se positionner comme producteur de savoir dans une relation sociale. Depuis peu, émergent différents travaux sur l'omniprésence de ces injustices dans la relation de soins ^(33 34). Dans notre étude mixte, ces injustices peuvent notamment être illustrées par le fait qu'en ne considérant que la valeur chiffrée des PROMs, les professionnels de santé limitent et simplifient fortement la perspective du patient, ce qui ne leur fournit que, comme le dit Campbell et al. ⁽³⁵⁾, « only a piece of the patient picture ». Ensuite, l'asymétrie révélée entre les pneumologues et le personnel paramédical dans l'usage fait actuellement des PROMs peut être interprétée comme une injustice épistémique. En effet, notre étude montre que l'utilisation de PROMs ne vient pas bouleverser la hiérarchie des rôles préétablis dominée par les pneumologues. Le rôle du personnel paramédical est de soumettre les questionnaires au patient et de l'aider à

les compléter, alors que le rôle du pneumologue est d'analyser et interpréter les résultats issus de ces questionnaires.

Ces injustices épistémiques peuvent également se comprendre par la nature de l'outil PROMs qui est à la frontière entre le paradigme explicatif et compréhensif ⁽³⁶⁾. En bref, le premier paradigme réfère au positivisme, courant fondé par Auguste Comte ⁽³⁷⁾, qui considère que la science doit avoir comme objectif l'observation des faits et la description des régularités qui caractérisent ces faits ; il s'agit de vérifier ou réfuter des hypothèses formulées sur le réel. Le deuxième paradigme fait notamment référence aux démarches interprétative et constructiviste et s'intéresse à l'expérience des personnes issues d'un contexte socio-historique, pouvant être résumé, selon les dires de l'anthropologue François Laplantine, comme une démarche cherchant « à faire advenir avec les autres ce qu'on ne pense pas, plutôt que de vérifier sur les autres ce qu'on pense » ⁽³⁸⁾. Or, les PROMs sont des outils qui reflètent la perspective du patient (compréhension), mais qui, à la fin, se traduisent en un chiffre représentant un construit pré-défini (explication). Dès lors, pour tendre vers un usage des PROMs dans une logique de partenariat de soins ⁽³⁰⁾, fondée sur la reconnaissance du savoir expérientiel des patients et de leurs compétences ⁽³⁹⁾, cela implique de dépasser le statut positiviste des PROMs pour les inscrire dans une démarche compréhensive, où les résultats rapportés par les patients ne sont pas seulement vu comme des chiffres « bons » ou « mauvais », mais comme l'opportunité d'amorcer un échange et une interaction sur des éléments que le patient considère comme importants. Cependant, l'omniprésence de la pensée positiviste dans le monde médical, caractérisé par l'«*evidence-based medicine* », permet de comprendre le faible recours aux PROMs en pratique clinique et leur limitation à des mesures de contrôle de la maladie plutôt que des mesures plus englobantes telle que la qualité de vie. Toutefois, l'activation des pistes concrètes et nouvelles identifiées dans notre étude mixte (voir *supra* synthèse des résultats) peuvent constituer une manière pragmatique de répondre à ces injustices.

Des leviers d'action pour l'implémentation des PROMs en pratique clinique en Belgique

Enfin, la dernière partie de la discussion se focalise sur **l'identification de quelques leviers d'action qui permettraient de faciliter l'implémentation des PROMs en pratique clinique dans le contexte des maladies chroniques en Belgique**. Ce point de discussion sera articulé autour des 5 perspectives d'action de la Charte d'Ottawa de l'OMS sur la promotion de la santé ⁽⁴⁰⁾. Cette dernière est définie par l'OMS comme « le processus qui confère aux individus les moyens de mieux contrôler leur santé et de l'améliorer » ⁽⁴⁰⁾. Au

vu de cette définition et des résultats de nos différents travaux, il est évident de constater que les PROMs constituent un moyen de promotion de la santé.

Premièrement, il apparaît indispensable d'*élaborer une politique de santé qui soutient le déploiement et l'usage des PROMs en Belgique* (axe 1 charte d'Ottawa), comme c'est notamment le cas au Royaume-Uni ⁽⁴¹⁾. Depuis 2009, le Ministère anglais de la santé exige l'utilisation systématique de PROMs avant et après toute chirurgie financée par le National Health Service (NHS) ⁽⁴²⁾. L'existence d'un cadre légal soutenant l'implémentation des PROMs a été identifié dans notre étude mixte comme un facteur qui faciliterait leur usage en routine, notamment parce qu'il contribuerait, selon les personnes interrogées, à débloquer des moyens matériels et financiers qui manquent actuellement. Toutefois, bien que l'usage des PROMs au Royaume-Uni soit reconnu légalement, il a surtout été pensé dans une perspective utilitariste et économique. De fait, l'intention initiale du programme était de comparer les résultats des PROMs entre les différentes structures de soins du NHS pour réaliser un *benchmarking* visant à identifier les forces et faiblesses des services de soins et en améliorer la qualité ⁽⁴³⁾. En outre, les résultats sont rendus public, ce qui permet au patient de choisir en conséquence son centre de soins ⁽⁴³⁾. Pour une implémentation des PROMs en routine dans l'accompagnement des personnes atteintes de maladies chroniques telle que l'asthme, l'existence d'un cadre politique ne suffit pas, il doit être complété par d'autres perspectives d'action.

Deuxièmement, il apparaît indispensable de *créer un environnement favorable à l'implémentation des PROMs* (axe 2 charte d'Ottawa). Cela passe par l'évaluation de l'effet sur la santé d'un environnement en évolution rapide notamment dans le domaine de la technologie ⁽⁴⁰⁾. À cet égard, la santé digitale a été identifiée dans la littérature comme un moyen d'améliorer la qualité et la sécurité des soins ⁽⁴⁴⁾. La santé digitale ou e-santé, définie par la Commission Européenne (CE) comme « l'application des technologies de l'information et de la communication (TIC) à l'ensemble des activités en rapport avec la santé » ⁽⁴⁵⁾, regroupe un ensemble de techniques comme la télémédecine (offre la possibilité de soins à distance), les systèmes d'information en santé (dossier de santé électronique du patient partagé entre les différents acteurs du monde de la santé) ou encore la santé mobile (application mobile et objets connectés). Dans un livre vert ⁽⁴⁶⁾, la CE a identifié les potentialités de la santé mobile en matière de soins et de prévention. Tout d'abord, la mise à disposition d'outils d'autoévaluation et le télédiagnostic, permettraient de dépister des maladies chroniques à un stade précoce, et de bénéficier d'interventions de prestataires de soins de santé facilement ⁽⁴⁶⁾. Ensuite, l'utilisation de dispositifs mobiles pourrait participer à la coordination interdisciplinaire ⁽⁴⁶⁾. Enfin, la santé mobile aurait aussi le potentiel de faire évoluer le rôle du patient en l'engageant, lui qui est plutôt passif dans le modèle de soins actuel, vers un comportement plus

participatif et acteur de sa santé ⁽⁴⁶⁾. Sans nier les enjeux liés à la fracture numérique, devant le nombre important de détenteurs de smartphone en Belgique (9 personnes sur 10 seraient équipées d'un smartphone) tel que révélé dans un récent rapport de la Fondation Roi Baudouin ⁽⁴⁷⁾, l'intégration de PROMs scientifiquement validés dans des applications mobiles constitue un levier d'action qui pourrait contribuer à faciliter l'implémentation des PROMs en pratique clinique. Par ailleurs, faute d'un parcours de soins organisé de type « trajet de soins » dans l'asthme en Belgique ⁽⁴⁸⁾, l'intégration des résultats des PROMs dans le dossier de santé partagé du patient pourrait constituer un moyen de favoriser la coordination des soins entre les différentes lignes. En rendant possible la mutualisation des données rapportées par le patient entre les lignes de soins, cela permettrait aux différents intervenants de santé d'avoir une meilleure analyse des besoins des patients, et en particulier dans les situations complexes tels que l'asthme sévère. Bien que pouvant faciliter l'implémentation des PROMs en pratique clinique, la santé digitale n'est pas suffisante et doit être complétée par d'autres actions.

Troisièmement, il apparaît indispensable de *renforcer l'action communautaire* pour favoriser l'implémentation des PROMs en pratique clinique (axe 3 charte d'Ottawa). Tout d'abord, cela passe par l'implication des patients dans le développement des PROMs destinés à un usage en pratique clinique qui est reconnue comme une étape fondamentale de la validation des propriétés psychométriques, notamment la validité de contenu ⁽⁴⁹⁾. Nonobstant l'importance de l'implication des patients dès la phase de développement des PROMs, une récente revue de la littérature montre que sur l'ensemble des études identifiées portant sur le développement de PROMs, dans 25% d'entre elles, les patients n'ont pas participé à une seule étape du processus de développement ⁽⁵⁰⁾. De surcroît, plusieurs travaux démontrant une relation significative entre une faible littératie en santé et de faibles résultats rapportés par le patient en termes de sévérité de symptômes et de qualité de vie liée à la santé, considèrent qu'il est essentiel d'impliquer, dès la phase de conception des PROMs, des patients aux profils divers et variés en termes de littératie en santé pour s'assurer de la compréhension et de l'interprétation des questions auprès du plus grand nombre ^(75 76). L'usage en pratique clinique de PROMs dont la conception a fait fi de l'implication du patient, porte en lui le risque de ne pas s'implémenter de façon pérenne dans la pratique, mais risque également de passer à côté de son potentiel d'autonomisation des patients. Ensuite, pour faciliter l'implémentation des PROMs en pratique clinique, dans le sillage d'un récent rapport de la Haute autorité de santé (HAS) portant sur l'usage des indicateurs PROMs et PREMs ⁽⁵¹⁾, il conviendrait que les patients soient partie prenante de la démarche d'implémentation, de sa dynamique, de son déploiement, de l'analyse des résultats et des mesures correctives envisagées. Toutefois,

pour que les patients puissent être partie prenante et acteurs de la démarche, d'autres mesures semblent nécessaires telles que l'éducation et la formation.

Quatrièmement, pour que les patients soient acteurs d'une démarche d'implémentation de PROMs en pratique clinique, il apparaît indispensable de les *former pour qu'ils acquièrent des aptitudes individuelles* (axe 4 charte d'Ottawa) leur permettant de comprendre les PROMs, mais aussi de les utiliser de manière à ce que ces derniers les aident à mieux contrôler et à améliorer leur vie avec la maladie. En ce sens, l'ETP contribue à cette fin en développant chez le patient des compétences d'autosoins, mais aussi et surtout des compétences d'adaptation et de communication ⁽²⁷⁾. De fait, en développant chez le patient la confiance en soi, la capacité à prendre des décisions, mais aussi en développant la capacité du patient à exprimer ses besoins et ses attentes, l'ETP peut aider les patients à devenir acteur d'une démarche d'implémentation des PROMs en pratique clinique. Néanmoins, le développement de compétences chez le patient implique la mise en place de mesures complémentaires telles que la réorientation des services de santé.

Cinquièmement, il apparaît donc indispensable de *réorienter les services de santé vers plus de promotion de la santé* (axe 5 charte d'Ottawa). À cet égard, comme précisé dans la Charte d'Ottawa, la réorientation des services exige notamment des changements dans la formation des professionnels de santé de façon à recentrer les apprentissages sur la totalité des besoins des individus considérés dans leur intégralité ⁽⁴⁰⁾. Cette perspective d'action est en lien avec les résultats de notre étude mixte qui identifiaient notamment comme moyen de renforcement de l'usage des PROMs en routine, le besoin de former les professionnels de santé à leur usage. Devant l'intérêt démontré de l'usage des PROMs en pratique clinique sur l'amélioration de la qualité des soins ^(52 53), mais aussi son potentiel à améliorer la satisfaction de professionnels de santé ⁽⁵⁴⁾, il semble nécessaire d'apporter quelques aménagements à la formation initiale des professionnels de santé en leur donnant notamment quelques heures de cours, idéalement en fin de parcours, sur les PROMs, leurs intérêts et la multiplicité de leurs usages en pratique. À cet égard, le contenu de cette formation pourrait se calquer sur le guide développé par l'International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) à l'attention des professionnels de santé qui désirent implémenter des PROMs dans leur pratique en leur partageant les balises essentielles pour une implémentation réussie ⁽⁵⁵⁾. Au-delà de la formation initiale, c'est aussi le rééquilibrage d'une pratique presque exclusivement curative vers une pratique intégrant la promotion de la santé et la prévention qui doit s'initier dès la formation, mais elle doit également être soutenue dans les pratiques de soins.

Ces différentes perspectives d'action montrent que l'implémentation des PROMs en pratique clinique de façon pérenne implique une approche systémique, où la contribution de chaque acteur du système de santé est essentielle. Selon le rapport du KCE sur l'usage

des PROMs en Belgique ⁽¹⁰⁾, ce sont les approches *bottum-up*, pilotées au départ de la pratique clinique, et associées à un approche *top-down* émanant des autorités de santé qui se révèlent le plus efficaces pour soutenir les démarches d'implémentation des PROMs. Il semble, dès lors, nécessaire que les praticiens convaincus de la capacité d'action des PROMs à orienter le parcours de soins du patient asthmatique vers la promotion de la santé jouent le rôle d'ambassadeur auprès de leurs confrères avec le soutien des patients et des autorités de santé publique. Cette capacité d'action des PROMs se manifeste dans son potentiel à contribuer de façon simple et efficace à la détection des nouveaux cas d'asthme et, en conséquence, à la prescription précoce d'un traitement adapté. La capacité d'action des PROMs se manifeste aussi dans son potentiel à contribuer à l'accompagnement du patient dans ses soins et, par conséquent, à l'amélioration de sa qualité de vie. La prise en considération de la capacité des individus à auto-estimer leur maladie à travers l'usage des PROMs en pratique clinique contribue à améliorer la relation soignant-patient, en aidant les professionnels de santé à mieux comprendre la manière dont le patient vit sa vie avec la maladie, ce qui permet de mettre en œuvre des stratégies de soins personnalisées et adaptées aux besoins du patient entraînant des conséquences bénéfiques tant pour le patient (e.g., amélioration de son adhésion thérapeutique, amélioration de sa qualité de vie) que pour la société (e.g., réduction de visites inopinées aux urgences, meilleur utilisation de médicaments remboursés).

11.2. Forces et limites des travaux de la recherche doctorale

Dans cette section, les forces et limites de la recherche doctorale seront présentées globalement au regard des trois objectifs principaux de la recherche. Une présentation détaillée des forces et limites des 5 travaux donnant corps à cette recherche doctorale se trouve dans le contenu de chaque article (voir *supra*, partie 3 résultats).

De façon générale, la principale force de nos 4 premières études quantitatives est le fait d'avoir inclus des patients asthmatiques dont le diagnostic d'asthme a été établi conformément aux critères des recommandations internationales ^(1 56). Une autre force est le fait que ces études quantitatives sont toutes fondées sur des données de vie réelle qui, selon un récent éditorial de Harari ⁽⁵⁷⁾, représentent le mieux la population avec laquelle les professionnels de santé doivent traiter au quotidien, et sont donc essentielles pour venir compléter et raffiner les résultats des essais contrôlés randomisés. Ces études présentent, toutefois, quelques limites. Tout d'abord, elles ont toutes été menées à la clinique de l'asthme du CHU de Liège ce qui peut entraver la généralisation des résultats à l'ensemble de la population asthmatique belge, même si la clinique de l'asthme du CHU de Liège atténue ce biais en raison notamment de son volume important d'activité qui en

fait un des plus grands centres de prise en charge de l'asthme en Belgique. Une autre limite est le fait de n'avoir considéré que des adultes. L'asthme étant une des pathologies chroniques les plus courantes chez l'enfant des études similaires aux nôtres devraient être réalisées dans cette population spécifique.

Plus spécifiquement en ce qui concerne la première étude, une de ses forces est d'avoir développé un modèle prédictif de l'asthme combinant des PROMs, des indices spirométriques et le FeNO, alors que des études antérieures n'ont examiné qu'un seul paramètre à la fois (^{58 59}). Une autre force est d'avoir constitué une cohorte de validation sur laquelle a été appliqué notre modèle prédictif développé dans la cohorte de dérivation. L'étude avait toutefois plusieurs limitations dont notamment le fait qu'elle ait été réalisée dans un centre de soins de deuxième ligne. Or, le type de patients recrutés pourrait ne pas être représentatif des patients vus en soins primaires, où la plupart des diagnostics d'asthme sont effectués. Cependant, l'organisation des soins de santé en Belgique est telle que les sujets asthmatiques légers typiquement vus en médecine générale peuvent avoir accès à la deuxième ligne de soins directement et demander un diagnostic pour leur plainte dans le cadre d'un hôpital universitaire sans l'intervention préalable d'un médecin généraliste.

Plus spécifiquement en ce qui concerne la deuxième, la troisième et la quatrième études, une des forces est la taille d'échantillon des études transversale (n=1301) et longitudinale (n=290) évaluant les facteurs prédictifs de la qualité de vie liée à l'asthme. La principale limite de ces 3 études est leur design observationnel qui ne permet pas d'établir un lien de causalité entre l'usage des PROMs en routine (ACT et les échelles d'intensité des symptômes auto rapportées par le patient) et l'amélioration de la qualité de vie liée à l'asthme. Une autre limite est le fait que l'étude a été menée sur une population de patients asthmatiques diversifiée, mais qui n'incluait pas de patients asthmatiques sévères traités par biologique (⁵⁶).

S'agissant de la cinquième étude, une des forces de l'étude menée est le fait qu'il s'agit de la première étude à avoir exploré l'usage fait des PROMs par les professionnels de santé issus des centres de soins de deuxième ligne spécialisés dans la gestion de l'asthme en Belgique francophone. Une autre force est d'avoir recouru à un design mixte séquentiel explicatif (⁶⁰) qui nous a permis de comprendre plus en profondeur les résultats de l'enquête en ligne, mais qui nous a surtout permis de comprendre et révéler une série de conditions favorisant l'usage des PROMs dans une perspective d'engagement du patient. Cette étude avait cependant plusieurs limitations dont notamment le faible taux de réponses (30%) donné à l'enquête en ligne, ainsi que la limitation de l'exploration à la partie francophone de la Belgique. Une dernière limite et qui est importante est le fait de

ne pas avoir interrogé, les principaux concernés par l'usage des PROMs, à savoir les patients asthmatiques adultes.

11.3. Perspectives de recherche

Les différents travaux réalisés dans le cadre de cette recherche doctorale offrent plusieurs perspectives de recherches complémentaires.

Tout d'abord, le développement et la validation de notre modèle prédictif de l'asthme intégrant des PROMs ⁽²⁾ mériterait de faire l'objet d'une étude de validation en médecine de première ligne. Même si notre étude a été menée sur une population comparable à celle que l'on retrouve en soins primaires ⁽⁶¹⁾, il serait utile et important de conduire une étude équivalente en médecine de première ligne pour évaluer la capacité discriminative du modèle sur une population *a priori* plus hétérogène que celle se présentant en médecine de deuxième ligne. En cas de démonstration de la pertinence du modèle en soins primaires, ce dernier présenterait une perspective clinique « révolutionnaire » pour une détection simple et rapide de l'asthme en soins primaires, où il est reconnu un nombre important de sous/sur-détection de personnes frappées par la maladie ⁽¹⁹⁾.

Ensuite, devant l'importance que représente l'asthme sévère notamment en termes de morbidité et de coût (un patient asthmatique sévère coûte plus du double d'un patient asthmatique non sévère en termes d'utilisation de ressources médicales) ^(62 63), il apparaît indispensable d'évaluer, à partir de données de vie réelle incluant des PROMs mesurant le contrôle et l'intensité des symptômes, les déterminants de la qualité de vie dans cette population spécifique. À cet égard, il conviendrait de voir si des PROMs adaptés à ce type de population ont été développés. Ainsi, pour l'évaluation de la qualité de vie il serait plus pertinent d'utiliser le *severe asthma questionnaire* (SAQ) ⁽⁶⁴⁾ plutôt que le mini *asthma quality of life questionnaire* (AQLQ) ⁽⁶⁵⁾ utilisé dans nos 3 études observationnelles.

Par ailleurs, compte tenu, d'une part, de la valeur intrinsèque des PROMs comme outil de dépistage et d'accompagnement des patients asthmatiques adultes, et d'autre part, du potentiel de la santé mobile en termes de prévention et promotion de la santé, il serait d'utilité clinique de développer une application mobile fondée sur les PROMs. Bien qu'au cours des dernières années différentes applications mobiles ont vu le jour essentiellement pour soutenir le suivi et la gestion de l'asthme ⁽⁶⁶⁾, aucune application n'a été conçue dans l'asthme en intégrant une double visée : le dépistage thématique précoce de l'asthme et l'amélioration du suivi et de la gestion de la maladie. Dès lors, il y a une opportunité de développer et valider une application mobile centrée sur le patient et fondée sur les PROMs qui serait composée d'un volet dépistage, qui pourrait intégrer le modèle prédictif

de l'asthme de notre première étude, et d'un volet suivi et gestion, qui consisterait en un outil d'aide à la décision pour les patients asthmatiques. L'outil devrait être pensé de manière à renforcer la collaboration entre le patient et les professionnels de santé, et ce notamment en favorisant le partage des informations rapportées par le patient dans l'application mobile vers une interface visualisable par les professionnels de santé.

Enfin, il serait important de compléter l'étude mixte menée en allant interroger le principal concerné par l'usage des PROMs, à savoir le patient asthmatique. Explorer la perspective du patient contribuerait à collecter une autre représentation de l'usage qui est fait des PROMs en routine dans les centres d'asthme en Belgique francophone. Une telle étude permettrait de raffiner les résultats obtenus, mais permettrait aussi de mieux comprendre les conditions favorisant l'usage des PROMs dans une perspective d'engagement du patient.

Chapitre 12

Conclusions

Chapitre 12. Conclusions

Face aux défis de santé publique que pose l'asthme, cette thèse démontre l'intérêt et l'importance de l'usage d'un outil de santé publique simple et efficace, les PROMs, aux différentes étapes du parcours de soins d'un patient asthmatique adulte afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins.

Alors que notre siècle est marqué par le progrès technologique et le développement de techniques médicales de plus en plus sophistiquées pour la détermination des diagnostics médicaux ⁽⁶⁷⁾, les résultats de cette thèse démontrent l'importance de renouer avec les fondamentaux de la médecine, à savoir les symptômes et la manière dont ils sont vécus et ressentis directement par le patient ⁽⁶⁸⁾. En ce sens, les propos tenu, au début du siècle dernier, par le professeur William Osler devant ses étudiants de Johns Hopkins et Oxford sont éclairants : « Listen to the patient, he is telling you the diagnosis » ⁽⁶⁸⁾. Dans nos sociétés marquées par une course effrénée à l'efficacité, l'usage en pratique clinique de PROMs dès la phase de détection de la maladie semble constituer un moyen simple, efficace et peu coûteux de faire parler le patient et d'amorcer sa participation dans les soins.

Les résultats de cette thèse démontrent aussi l'importance d'utiliser des PROMs dans l'accompagnement des patients diagnostiqués asthmatiques, car cela renseigne simplement et efficacement sur l'activité de la maladie telle qu'elle est vécue par le patient. Partant de ces données, les professionnels de santé, en concertation avec le patient, peuvent adopter des stratégies de soins personnalisées. En ce sens, Jensen & Snyder ⁽⁶⁹⁾ ont développé, dans le domaine de la cancérologie, la notion de « PRO-cision medicine » pour qualifier une prise en charge personnalisée fondée sur les PROMs. Dans l'asthme, le phénotypage inflammatoire de l'asthme a ouvert la voie vers une prise en charge médicamenteuse individualisée ⁽⁷⁰⁾. La combinaison de cette médecine de précision avec une médecine de « PRO-cision » contribuerait, sans nul doute, à une amélioration des soins.

Enfin, les résultats de cette thèse offrent des stratégies concrètes et nouvelles pour faciliter l'usage en pratique clinique des PROMs dans une perspective d'engagement du patient. Toutefois, dans un pays comme la Belgique où rien n'existe dans l'asthme en termes de structuration du parcours de soins, l'activation des stratégies identifiées semble être un défi de taille qui ne peut être relevé que moyennant l'adoption d'une politique globale de santé publique impliquant l'ensemble des acteurs du système de santé, patients, soignants et politiques.

Bibliographie

Bibliographie

1. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. February 2022;2101585. doi:10.1183/13993003.01585-2021
2. Louis G, Schleich F, Guillaume M, et al. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis. *ERJ Open Res*. 2023;9(1). doi:10.1183/23120541.00451-2022
3. Louis G, Pétré B, Schleich F, et al. Predictors of asthma-related quality of life in a large cohort of asthmatics: A cross-sectional study in a secondary care center. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(7):e12054. doi:10.1002/ct2.12054
4. Louis G, Pétré B, Schleich F, et al. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics. *Qual Life Res*. 2023;1:3. doi:10.1007/s11136-022-03339-0
5. Louis G, Schleich F, Louis R, et al. How respiratory symptoms impact asthma-related quality of life in mild asthmatics. *Respir Med*. 2023;207:107098. doi:10.1016/j.rmed.2022.107098
6. Brosseau M, Verma J. Engaging patients to improve healthcare quality. *Healthc Q*. 2011;14(3):16-18. doi:10.12927/hcq.2011.22484
7. Cingi C, Yorgancioglu A, Cingi CC, et al. The “physician on call patient engagement trial” (POPET): Measuring the impact of a mobile patient engagement application on health outcomes and quality of life in allergic rhinitis and asthma patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):487-497. doi:10.1002/alr.21468
8. Barello S, Guida E, Leone S, Previtali E, Graffigna G. Does patient engagement affect IBD patients’ health-related quality of life? Findings from a cross-sectional study among people with inflammatory bowel diseases. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):77. doi:10.1186/s12955-021-01724-w
9. World Health Organization (WHO). *Glossaire de La Promotion de La Santé Organisation Mondiale de La Santé Genève.*; 1998.
10. Desomer A, Van den Heede K, Triemstra M, Paget J, De Boer D, Kohn L Cl. *Use of Patient-Reported Outcome and Experience Measures in Patient Care and Policy. KCE Reports 303. D/2018/10.273/40*. Brussels; 2018.
11. Mazonson PD, Mathias SD, Fifer SK, Buesching DP, Malek P, Patrick DL. The mental health patient profile: does it change primary care physicians’ practice patterns? *J Am Board Fam Pract*. 1996;9(5):336-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8884672/>. Accessed April 2, 2023.

12. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: What are they, do they work, and why? *Qual Life Res.* 2009;18(1):115-123. doi:10.1007/s11136-008-9430-6
13. Johnstone A, Goldberg D. PSYCHIATRIC SCREENING IN GENERAL PRACTICE. A Controlled Trial. *Lancet.* 1976;307(7960):605-608. doi:10.1016/S0140-6736(76)90415-3
14. Hoepfer EW, Kessler LG, Nycz GR, Burke JD, Pierce WE. THE USEFULNESS OF SCREENING FOR MENTAL ILLNESS. *Lancet.* 1984;323(8367):33-35. doi:10.1016/S0140-6736(84)90192-2
15. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, et al. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: A scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1846-1858. doi:10.1093/annonc/mdv181
16. Erharter A, Giesinger J, Kemmler G, et al. Implementation of Computer-Based Quality-of-Life Monitoring in Brain Tumor Outpatients in Routine Clinical Practice. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):219-229. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.015
17. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1994;7(5):954-960. doi:10.1183/09031936.94.07050954
18. Nawaz SF, Ravindran M, Kuruvilla ME. Asthma diagnosis using patient-reported outcome measures and objective diagnostic tests. *Curr Opin Pulm Med.* March 2022. doi:10.1097/MCP.0000000000000871
19. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(8):1012-1020. doi:10.1164/rccm.201804-0682CI
20. De São José BP, Camargos PAM, Da Cruz Filho ÁAS, De Amorim Corrêa R. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60(6):599-612. doi:10.1590/1806-9282.60.06.021
21. Sistek D, Wickens K, Armstrong R, D'Souza W, Town I, Crane J. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand. *Respir Med.* 2006;100(12):2107-2111. doi:10.1016/j.rmed.2006.03.028
22. Shin B, Cole SL, Park SJ, Ledford DK, Lockey RF. A new symptom-based questionnaire for predicting the presence of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(1):27-34.
23. Wilson JMG, Jungner G. *PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE.* Geneva; 1968.
24. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr.* 1966;80(1):1-28. doi:10.1037/h0092976
25. Ilmarinen P, Stridsman C, Bashir M, et al. Level of education and asthma control in adult-onset asthma. *J Asthma.* 2022;59(4):840-849. doi:10.1080/02770903.2021.1871742

26. World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen Therapeutic Patient Education Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases Report of a WHO Working Group.; 1998.
27. Haute Autorité de Santé (HAS). *Éducation Thérapeutique Du Patient Définition, Finalités et Organisation.*; 2007.
28. Sousa-Pinto B, Louis G, Vieira RJ, et al. Differential impact of bronchial symptoms assessed by CARAT on the diagnosis and control of asthma assessed by MASK-air. *Eur Respir J (under Rev.* 2023.
29. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(8):1622-1631. doi:10.1111/all.13448
30. Pomey MP, Flora L, Karazivan P, et al. Le «Montreal model»: Enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de la santé. *Sante Publique (Paris).* 2015;27:S41-S50. doi:10.3917/spub.150.0041
31. Brown R. Asthma Patient Education: Partnership in Care. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:S68-S70. doi:10.1002/alr.21596
32. Fricker M. *Epistemic Injustice: Power and the Ethics of Knowing.* Oxford University Press; 2007. doi:10.1093/acprof:oso/9780198237907.001.0001
33. Bogaert B. Need for patient-developed concepts of empowerment to rectify epistemic injustice and advance person-centred care. *J Med Ethics.* 2021;47(12):E15. doi:10.1136/medethics-2020-106558
34. Gross O, Gagnayre R. Diminuer les injustices épistémiques au moyen d'enseignements par et avec les patients : L'expérience pragmatiste de la faculté de médecine de Bobigny. *Can J Bioeth.* 2021;4(1):70-78. doi:10.7202/1077628AR
35. Campbell R, Ju A, King MT, Rutherford C. Perceived benefits and limitations of using patient-reported outcome measures in clinical practice with individual patients: a systematic review of qualitative studies. *Qual Life Res.* 2022;31(6):1597-1620. doi:10.1007/s11136-021-03003-z
36. Neale J, Strang J. Philosophical ruminations on measurement: methodological orientations of patient reported outcome measures (PROMS). *J Ment Heal.* 2015;24(3):123-125. doi:10.3109/09638237.2015.1036978
37. Comte A. *Cours de Philosophie Positive.* Vol 2. Hermann.; 1975.
38. Laplantine F. *L'Anthropologie.* Payot.; 1995. <https://www.payot-rivages.fr/payot/livre/lanthropologie-9782228888899>. Accessed April 10, 2023.

39. Karazivan P, Dumez V, Mercier A-M, et al. Le patient partenaire de soins:un atout pour le médecin ! *Bull Médecins Francoph du Canada*. 2011;1.
40. Organisation mondiale de la santé (OMS). *CHARTRE D'OTTAWA : PROMOTION DE LA SANTE*; 1986.
41. National Patient Reported Outcome Measures (PROMs) Programme Consultation - NHS England - Citizen Space. <https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/proms-programme/>. Accessed April 1, 2023.
42. Devlin NJ, Parkin D, Browne J. Patient-reported outcome measures in the NHS: new methods for analysing and reporting EQ-5D data. *Health Econ*. 2010;19(8):886-905. doi:10.1002/hec.1608
43. Devlin NJ, Appleby J, Buxton M, et al. *Getting the Most out of PROMs: Health Outcomes and NHS Decision-Making*, Nancy Devlin and John Appleby, The King's Fund, March 2010. www.kingsfund.org.uk/publications. Accessed April 1, 2023.
44. Downes E, Horigan A, Teixeira P. The transformation of health care for patients: Information and communication technology, digiceuticals, and digitally enabled care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019;31(3):156-161. doi:10.1097/JXX.000000000000109
45. Commission Européenne. Santé en ligne : santé et soins numérique . https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/overview_fr. Accessed April 11, 2023.
46. Commission européenne. *Livre Vert Sur La Santé Mobile*. Bruxelles; 2014. https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:0de99b25-c0af-11e3-86f9-01aa75ed71a1.0002.01/DOC_1&format=PDF.
47. Fondation Roi Baudouin (Koning Boudewijnstichting). *Baromètre Inclusion Numérique 2022*; 2022. <https://kbs-frb.be/fr/barometre-inclusion-numerique-2022>. Accessed April 11, 2023.
48. Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Trajets de soins « diabète de type 2 » et « insuffisance rénale chronique » . <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/trajets-de-soins/Pages/default.aspx>. Published 2023. Accessed April 14, 2023.
49. Turner RR, Quittner AL, Parasuraman BM, Kallich JD, Cleeland CS. Patient-Reported Outcomes: Instrument Development and Selection Issues. *Value Heal*. 2007. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00271.x
50. Wiering B, de Boer D, Delnoij D. Patient involvement in the development of patient-reported outcome measures: a scoping review. *Heal Expect*. 2017;20(1):11-23. doi:10.1111/hex.12442
51. Haute Autorité de Santé (HAS). *Qualité Des Soins Perçue Par Le Patient – Indicateurs PROMs et PREMs*; 2021. www.has-sante.fr. Accessed April 1, 2023.

52. Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. *BMJ*. 2015;350. doi:10.1136/bmj.g7818
53. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? a realist synthesis. *J Patient-Reported Outcomes*. 2018;2. doi:10.1186/s41687-018-0061-6
54. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making Patients and Doctors Happier — The Potential of Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1309-1312. doi:10.1056/nejmp1707537
55. International Society for Quality of Life Research, Aaronson N, Elliott T, et al. *User's Guide to Implementing Patient-Reported Outcomes Assessment in Clinical Practice.*; 2015.
56. *GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020.*; 2020. www.ginasthma.org. Accessed August 21, 2020.
57. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: Two answers for one question. *Eur Respir Rev*. 2018;27(149). doi:10.1183/16000617.0080-2018
58. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest*. 2002;121(4):1051-1057. doi:10.1378/chest.121.4.1051
59. Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax*. 2017;72(2):109-116. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704
60. Ivankova N V., Creswell JW, Stick SL. Using Mixed-Methods Sequential Explanatory Design: From Theory to Practice. *Field methods*. 2006;18(1):3-20. doi:10.1177/1525822X05282260
61. Shaw D, Green R, Berry M, et al. A cross-sectional study of patterns of airway dysfunction, symptoms and morbidity in primary care asthma. *Prim Care Respir J*. 2012;21(3):283-287. doi:10.4104/pcrj.2012.00057
62. Chen W, Safari A, Fitzgerald JM, Sin DD, Tavakoli H, Sadatsafavi M. Economic burden of multimorbidity in patients with severe asthma: A 20-year population-based study. *Thorax*. 2019;74(12):1113-1119. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213223
63. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004;23(5):723-729. doi:10.1183/09031936.04.00004904
64. Hyland ME, Jones RC, Lanario JW, Masoli M. The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire. *Eur Respir J*. 2018;52:1800618. doi:10.1183/13993003.00618-2018
65. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999;14(1):32-38. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14a08.x

66. Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, Arani MH, Anvari S. Patient self-management of asthma using mobile health applications: A systematic review of the functionalities and effects. *Appl Clin Inform*. 2017;8(4):1068-1081. doi:10.4338/ACI-2017-07-R-0116
67. Khin Wee Lai, Yan Chai Hum, Maheza Irna Mohamad Salim, et al. *Advances in Medical Diagnostic Technology* .; 2014. https://books.google.be/books?hl=fr&lr=&id=I5PFBAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=%22advances+in+medical%22+%22diagnostic+technology%22&ots=A3Un_nvyq_&sig=ZHhpCtq71L96fU_tZPEGxuZY0G0&redir_esc=y#v=onepage&q=%22advances+in+medical%22+%22diagnostic+technology%22&f=false. Accessed April 7, 2023.
68. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: Patients' preferences matter. *BMJ*. 2012;345(7883). doi:10.1136/bmj.e6572
69. Jensen RE, Snyder CF. PRO-cision Medicine: Personalizing patient care using patient-reported outcomes. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):527-529. doi:10.1200/JCO.2015.64.9491
70. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. doi:10.1038/nm.2678
71. Olofson J, Bake B, Bergman B, Vanfleteren LEGW, Svärdsudd K. Prediction of COPD by the single-breath nitrogen test and various respiratory symptoms. *ERJ Open Res*. 2021;7(3). doi:10.1183/23120541.00383-2021
72. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, et al. COPDGene® 2019: Redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):384-399. doi:10.15326/jcopdf.6.5.2019.0149
73. Crozet C, Golay A, d'Ivernois JF. The sentinel patient: Anticipating the crises in chronic diseases. *Med des Mal Metab*. 2018;12(8):690-693. doi:10.1016/S1957-2557(18)30180-9
74. Pinell P. *Naissance d'un Fléau: Histoire de La Lutte Contre Le Cancer En France (1890-1940)*. Editions Métailié; 1992. doi:10.3917/meta.pinel.1992.01
75. Katz P, Dall'Era M, Trupin L, et al. Impact of Limited Health Literacy on Patient-Reported Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(1):110-119. doi:10.1002/acr.24361
76. Lans A, Bales JR, Borkhetaria P, et al. Impact of Health Literacy on Self-Reported Health Outcomes in Spine Patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2023;48(7):E87-E93. doi:10.1097/brs.0000000000004495

ANNEXES

Annexe 1

**Development and validation of a predictive model
combining patient-reported outcome measures,
spirometry and exhaled nitric oxide fraction for
asthma diagnosis: supplementary materials**

Annexe 1. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis: supplementary materials

Supplementary Table 1: Comparison between asthmatic and non-asthmatic demographic, functional and inflammatory characteristics in the validation cohort

	Validation cohort (N=137)	
	Non-Asthmatic (n=57)	Asthmatic (n=80)
Age (years)	53 ± 14	50 ± 16
Gender (male)	39% (22)	35% (28)
BMI (kg/m ²)	26 ± 4.5	26 ± 5.2
Non-Smoker	58% (33)	46% (37)
Ex-Smoker	31% (18)	30% (24)
Smoker	11% (6)	24% (19)
Atopy	39% (22)	48% (38)
FEV1 % pred.	101 ± 2.31	89.3 ± 1.62
FEV1 < 80 % pred.	11% (6)	20% (16)
FEV1/FVC %	81.3 ± 0.92	76.9 ± 0.09
FEV1/FVC < 75 %	17% (10)	34% (27)
FeNO (ppb)	19 (13.2-27.8)	19 (12-32)
FeNO (ppb) > 25	31% (18)	33% (26)
Sputum eosinophils % &	1.1 (0.4-2.1)	0.8 (0.2-4.4)
Blood eosinophils %	1.9 (1.02-3.2)	2.2 (1.3-2.9)
Blood eosinophils (1/μL)	160 (60-240)	160 (90-250)
Blood eosinophils (1/μL) > 300	12% (7)	18% (14)
Total serum IgE (KU/L)	75 (26.8-118)	89 (29.6-205)
Wheezing intensity score	0.82 ± 0.14	1.45 ± 0.12
Dyspnea intensity score	1.54 ± 0.15	2.24 ± 0.13
Chest tightness intensity score	1.4 ± 0.15	1.79 ± 0.12
Airway secretion intensity score	1.25 ± 0.14	1.42 ± 0.14
Cough intensity score	1.60 ± 0.15	2.04 ± 0.11

Results are expressed as percentage (n), mean (±SD) or median (IQR).

& n=57 in asthmatics and n=38 in non-asthmatics

Abbreviations: FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide.

Table S2. Multivariate logistic regression on Training data (n=166)

		OR (95% CI)
Model 1	Cough	0.747(0.49-1.13)
	Secretion	1.354(0.92-2.02)
	Oppression	0.76(0.52-1.10)
	Dyspnea	1.19(0.80-1.78)
	Wheezing	1.78**(1.23-2.63)
	FeNO	1.02(0.99-1.04)
Model 2	Cough	0.71(0.45-1.10)
	Secretion	1.36(0.91-2.06)
	Oppression	0.82(0.55-1.21)
	Dyspnea	0.99(0.64-1.52)
	Wheezing	1.77**(1.21-2.66)
	FEV1(%)	0.95*** (0.93-0.98)
	FeNO	1.02* (1.00-1.04)
Model 3	Cough	0.78(0.50-1.19)
	Secretion	1.34(0.89-2.04)
	Oppression	0.82(0.55-1.19)
	Dyspnea	1.15(0.76-1.73)
	Wheezing	1.62*(1.11-2.43)
	FEV1/FVC (%)	0.91** (0.86-0.96)
	FeNO	1.01(0.99-1.04)
Model 4	Cough	0.74(0.47-1.15)
	Secretion	1.34(0.89-2.06)
	Oppression	0.85(0.57-1.24)
	Dyspnea	1.02(0.66-1.56)
	Wheezing	1.68*(1.14-2.53)
	FEV1(%)	0.96* (0.93-0.99)
	FEV1/FVC (%)	0.95(0.89-1.01)
	FeNO	1.02(0.99-1.04)

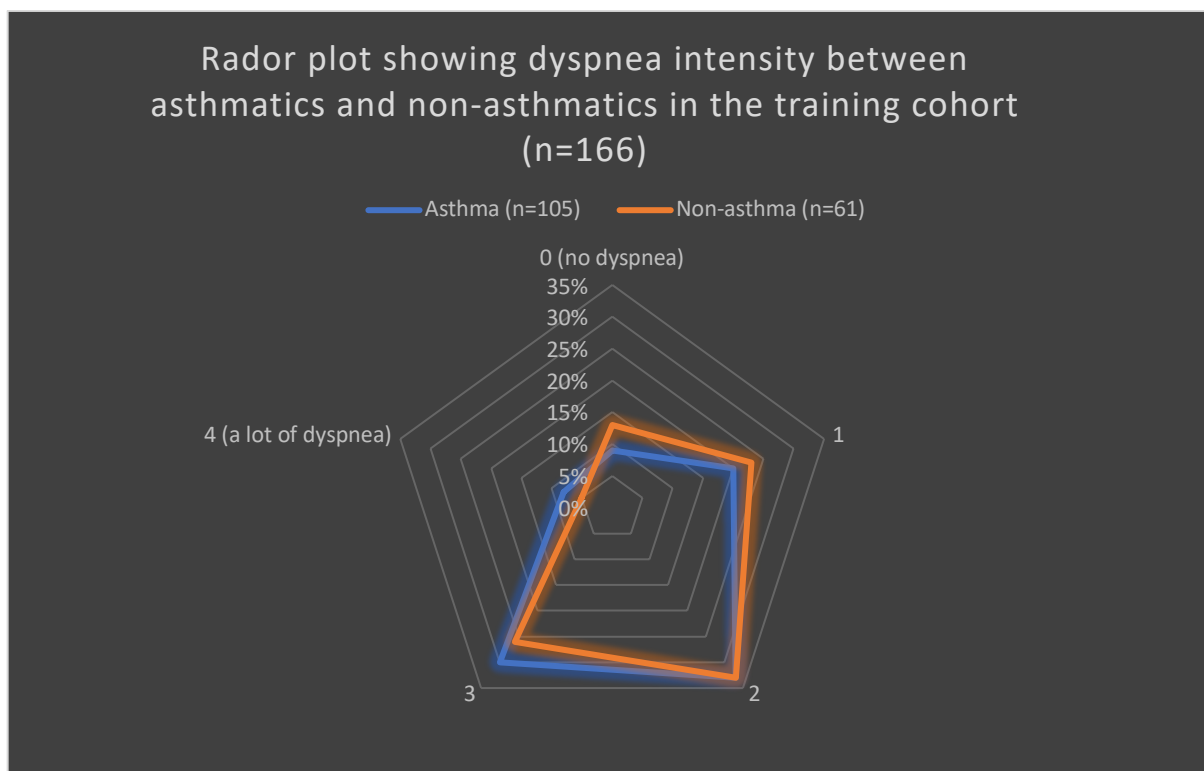
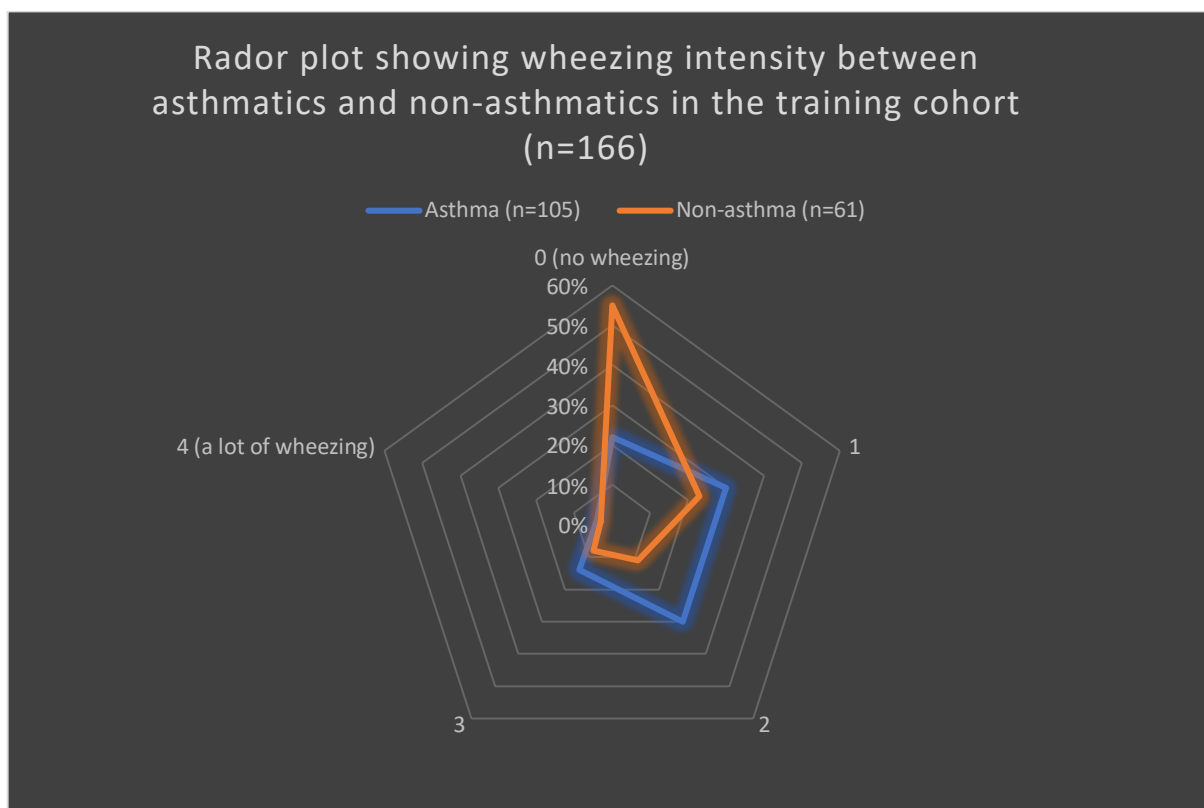
** significant at 0.01 * significant at 0.05

Abbreviations: FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide.

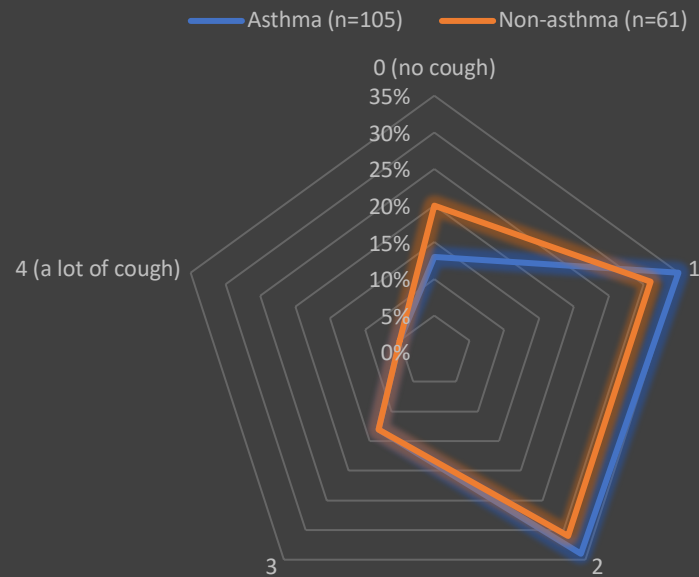
Table S3 Diagnostic performance of the models derived from the training cohort and applied to the validation cohort

	AUC (95% CI)	Threshold	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	NPV	PPV
Model 1	0.60(0.49-0.70)	0.48	0.72(0.50-0.85)	0.48(0.28-0.63)	0.56	0.65
Model 2	0.66(0.57-0.76)	0.51	0.69(0.40-0.82)	0.60(0.36-0.73)	0.59	0.69
Model 3	0.69(0.76-0.59)0.78	0.76	0.44(0.11-0.54)	0.92(0.63-0.98)	0.56	0.88
Model 4	0.69(0.60-0.79)	0.77	0.41(0.22-0.54)	0.92(0.71-0.98)	0.54	0.87

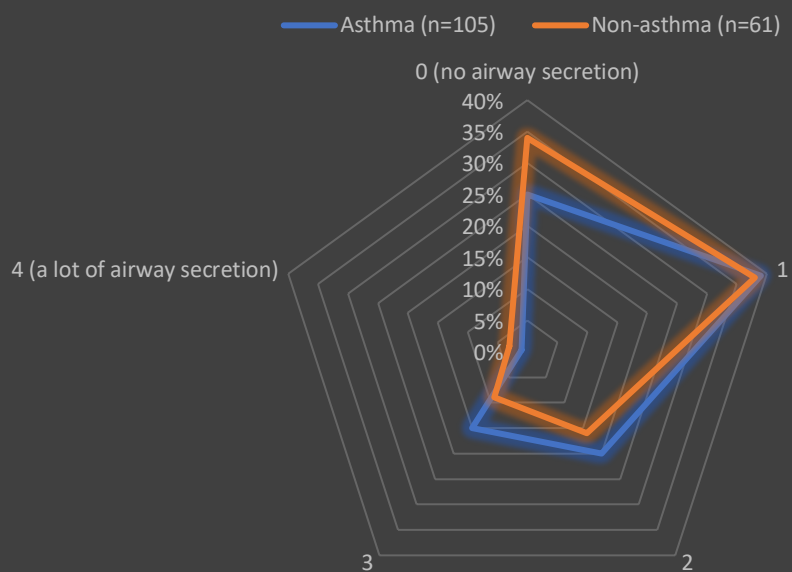
Supplementary Figure 1: Radar plots showing asthma symptom intensity scales between asthmatics and non-asthmatics in the training cohort (n=166)



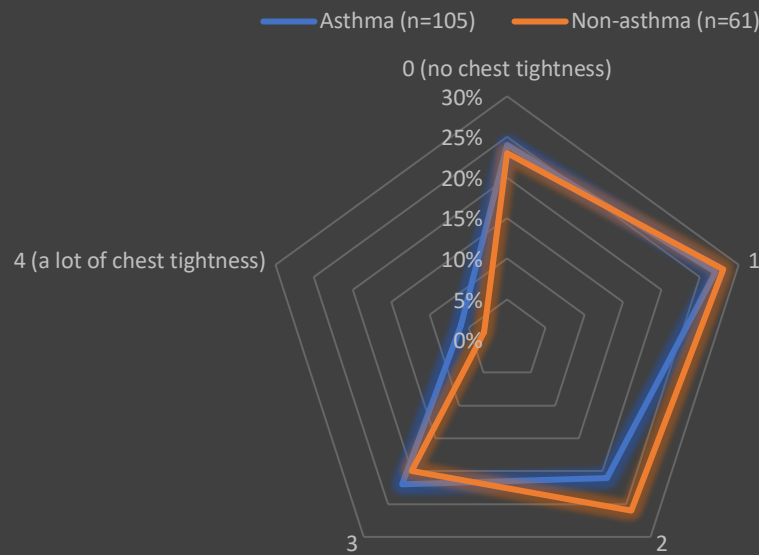
Radar plot showing cough intensity between asthmatics and non-asthmatics in the training cohort (n=166)



Radar plot showing airway secretion intensity between asthmatics and non-asthmatics in the training cohort (n=166)



Radar plot showing chest tightness intensity between
asthmatics and non-asthmatics in the training cohort
(n=166)



Annexe 2

**Predictors of change in asthma-related quality of
life: a longitudinal real-life study in adult
asthmatics: supplementary materials**

Annexe 2. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics: supplementary materials

Supplementary Table 1 (S1). Univariate beta regression mixed models on AQLQ and its dimensions based on independent variables individually, with time and treatment changes group as fixed effect

S1.1. Effect of ACT on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
ACT	0.19(0.01)	<0.0001	0.21(0.01)	<0.0001	0.21(0.01)	<0.001	0.21(0.01)	<0.0001	0.12(0.01)	<0.0001
Time	-0.05(0.06)	0.32	0.07(0.06)	0.24	-0.11(0.07)	0.11	0.001(0.08)	0.99	- 0.23(0.08)	0.008
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.42(0.31)	0.16	0.23(0.32)	0.46	0.13(0.38)	0.72	0.60(0.48)	0.21	0.95(0.57)	0.10
No treatment, SABAtolICS/LABA	-0.08(0.09)	0.39	-0.05(0.1)	0.61	-0.23(0.12)	0.07	-0.12(0.16)	0.46	0.02(0.19)	0.91
Treated or not treated to OCS	0.17(0.30)	0.56	0.08(0.31)	0.81	-0.45(0.37)	0.22	0.39(0.48)	0.54	0.95(0.58)	0.09
Step down ICS/LTRA	-0.13(0.12)	0.30	-0.11(0.13)	0.37	-0.12(0.16)	0.45	-0.08(0.21)	0.66	- 0.25(0.24)	0.29
Stop OCS	-0.09(0.13)	0.48	0.03(0.14)	0.81	-0.43(0.16)	0.009	-0.19(0.21)	0.37	0.13(0.25)	0.61

S1.2. Effect of age on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Age (Year)	0.004(0.004)	0.364	0.01(0.004)	0.09	- 0.003(0.005)	0.62	0.004(0.006)	0.47	0.007(0.005)	0.19
Time	0.52(0.07)	<0.0001	0.68(0.09)	<0.0001	0.52(0.09)	<0.001	0.63(0.09)	<0.001	0.13(0.08)	0.13
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.99(0.58)	0.08	0.78(0.58)	0.18	0.85(0.66)	0.19	1.22(0.74)	0.09	1.23(0.69)	0.07
No treatment, SABAtoICS/LABA	0.06(0.19)	0.75	-0.03(0.19)	0.86	-0.21(0.22)	0.33	-0.09(0.24)	0.69	0.04(0.23)	0.87
Treated or not treated to OCS	-0.28(0.58)	0.62	-0.43(0.57)	0.45	-0.92(0.66)	0.16	-0.21(0.73)	0.78	0.63(0.69)	0.35
Step down ICS/LTRA	-0.01(0.24)	0.98	0.01(0.24)	0.95	-0.01(0.28)	0.96	0.04(0.30)	0.89	-0.16(0.28)	0.57
Stop OCS	-0.75(0.25)	0.002	-0.67(0.25)	0.007	-1.14(0.28)	<0.0001	-0.90(0.32)	0.004	-0.29(0.31)	0.33

S1.3. Effect of sex on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Sex (Female)	-0.34(0.15)	0.025	-0.23(0.15)	0.133	-0.37(0.17)	0.03	-0.31(0.19)	0.11	-0.49(0.18)	0.007
Time	0.53(0.07)	<0.0001	0.69(0.08)	<0.001	0.51(0.08)	<0.001	0.63(0.09)	<0.0001	0.13(0.08)	0.11
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.10(0.57)	0.05	0.92(0.57)	0.11	0.86(0.65)	0.19	1.32(0.73)	0.07	1.41(0.68)	0.04
No treatment, SABA to ICS/LABA	-0.08(0.19)	0.67	-0.05(0.19)	0.79	-0.23(0.22)	0.29	0.11(0.24)	0.63	0.01(0.22)	0.96
Treated or not treated to OCS	-0.28(0.57)	0.62	-0.40(0.57)	0.48	-0.96(0.65)	0.14	-0.20(0.73)	0.77	0.64(0.68)	0.35
Step down ICS/LTRA	0.01(0.24)	0.94	0.01(0.24)	0.95	0.03(0.27)	0.91	0.06(0.30)	0.85	-0.14(0.28)	0.63
Stop OCS	-0.81(0.25)	0.001	-0.71(0.25)	0.005	-1.22(0.28)	<0.001	-0.96(0.32)	0.002	-0.38(0.3)	0.19

S1.4. Effect of BMI on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
BMI (kg/m ³)	-0.04(0.01)	0.003	-0.04(0.08)	0.01	-0.07(0.02)	<0.001	-0.02(0.02)	0.24	-0.04(0.02)	0.03
Time	0.53(0.07)	<0.001	0.91(0.57)	<0.001	0.52(0.09)	<0.001	0.64(0.09)	<0.001	0.14(0.08)	0.10
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.08(0.57)	0.06	0.91(0.57)	0.11	0.85(0.63)	0.18	1.29(0.73)	0.07	1.36(0.69)	0.05
No treatment, SABA to ICS/LABA	-0.02(0.19)	0.91	-0.001(0.19)	0.99	-0.14(0.21)	0.49	-0.08(0.24)	0.75	0.07(0.23)	0.77
Treated or not treated to OCS	-0.23(0.57)	0.69	-0.36(0.57)	0.53	-0.88(0.63)	0.16	-0.16(0.73)	0.82	0.71(0.69)	0.30
Step down ICS/LTRA	-0.04(0.24)	0.86	-0.03(0.24)	0.91	-0.04(0.26)	0.87	0.02(0.30)	0.95	-0.21(0.29)	0.47
Stop OCS	-0.66(0.25)	0.008	-0.58(0.25)	0.02	-1.0(0.27)	0.003	-0.85(0.32)	0.007	-0.21(0.30)	0.49

S1.5. Effect of smoking status on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Non-smokers	Reference									
Ex-Smokers	0.16(0.14)	0.28	0.18(0.15)	0.23	0.02(0.17)	0.92	0.09(0.19)	0.61	0.34(0.17)	0.06
Current Smokers	-0.01(0.20)	0.97	-0.27(0.21)	0.19	-0.01(0.23)	0.97	-0.33(0.25)	0.19	0.64(0.24)	0.007
Time	0.52(0.07)	<0.0001	-0.26(0.21)	<0.001	0.52(0.08)	<0.0001	0.64(0.09)	<0.0001	0.14(0.08)	0.08
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.99(0.57)	0.08	0.68(0.09)	0.13	0.81(0.66)	0.22	1.29(0.73)	0.08	1.18(0.68)	0.08
No treatment, SABA to ICS/LABA	-0.07(0.19)	0.69	0.86(0.57)	0.91	-0.19(0.22)	0.37	-0.07(0.24)	0.76	0.001(0.23)	0.99
Treated or not treated to OCS	-0.29(0.58)	0.61	-0.02(0.19)	0.49	0.94(0.66)	0.15	-0.16(0.73)	0.83	0.58(0.68)	0.39
Step down ICS/LTRA	-0.03(0.24)	0.87	-0.38(0.57)	0.94	-0.005(0.27)	0.98	0.02(0.30)	0.94	-0.17(0.28)	0.54
Stop OCS	-0.78(0.25)	0.001	-0.66(0.25)	0.008	-1.16(0.29)	<0.0001	-0.88(0.32)	0.006	-0.36(0.29)	0.22

S1.6. Effect of atopy on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Atopy (Yes)	0.02(0.15)	0.86	0.12(0.15)	0.41	0.10(0.17)	0.55	-0.09(0.19)	0.61	-0.17(0.18)	0.35
Time	0.51(0.07)	<0.0001	0.68(0.08)	<0.0001	0.48(0.09)	<0.0001	0.60(0.10)	<0.0001	0.12(0.08)	0.5
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.19(0.57)	0.03	1.09(0.57)	0.06	0.91(0.65)	0.1	1.41(0.73)	0.06	1.41(0.69)	0.04
No treatment, SABAtolICS/LABA	0.12(0.19)	0.54	0.15(0.19)	0.43	0.08(0.22)	0.74	0.12(0.25)	0.62	0.21(0.24)	0.37
Treated or not treated to OCS	-0.13(0.57)	0.82	-0.23(0.57)	0.68	-0.87(0.65)	0.18	-0.01(0.73)	0.98	0.81(0.69)	0.24
Step down ICS/LTRA	0.01(0.25)	0.97	0.06(0.25)	0.1	-0.03(0.29)	0.91	0.08(0.32)	0.81	-0.17(0.30)	0.58
Stop OCS	-0.72(0.26)	0.006	-0.59(0.26)	0.02	-1.15(0.31)	0.003	-0.89(0.33)	0.007	-0.33(0.32)	0.30

S1.7. Effect of onset of asthma on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Onset of asthma	0.07(0.003)	0.036	0.01(0.0003)	0.184	0.004(0.004)	0.27	0.01(0.004)	0.02	0.01(0.004)	0.009
Time	0.38(0.09)	<0.0001	0.49(0.12)	<0.0001	0.41(0.11)	0.0001	0.50(0.13)	<0.0001	0.04(0.11)	0.74
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.86(0.72)	0.009	1.79(0.71)	0.01	1.67(0.85)	0.05	2.39(0.95)	0.01	1.71(0.91)	0.06
No treatment, SABAtolICS/LABA	-0.03(0.21)	0.87	0.09(0.21)	0.63	-0.19(0.25)	0.44	-0.10(0.27)	0.71	-0.01(0.26)	0.97
Treated or not treated to OCS	-0.93(0.65)	0.15	-0.79(0.66)	0.23	-1.91(0.77)	0.01	-1.13(0.86)	0.19	0.27(0.82)	0.74
Step down ICS/LTRA	0.09(0.25)	0.69	0.21(0.25)	0.41	0.04(0.30)	0.88	0.26(0.33)	0.44	-0.15(0.32)	0.64
Stop OCS	-0.72(0.29)	0.01	-0.68(0.29)	0.02	-1.09(0.34)	0.001	-0.83(0.37)	0.03	-0.19(0.36)	0.58

S1.8. Effect of FeNO on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FeNO (ppb)	-0.001(0.001)	0.59	-0.002(0.001)	0.12	0.001(0.002)	0.35	-0.001(0.002)	0.41	0.001(0.01)	0.56
Time	0.55(0.07)	<0.0001	0.69(0.09)	<0.001	0.57(0.08)	<0.0001	0.64(0.1)	<0.001	0.17(0.09)	0.04
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.03(0.58)	0.07	0.86(0.58)	0.14	0.79(0.65)	0.22	1.26(0.73)	0.08	1.32(0.69)	0.06
No treatment, SABAtolCS/LABA	-0.06(0.19)	0.76	-0.01(0.19)	0.97	-0.24(0.22)	0.27	-0.07(0.24)	0.75	0.01(0.23)	0.96
Treated or not treated to OCS	-0.28(0.58)	0.62	-0.41(0.58)	0.48	-0.96(0.65)	0.14	-0.19(0.73)	0.79	0.65(0.69)	0.35
Step down ICS/LTRA	-0.05(0.24)	0.85	-0.02(0.24)	0.94	-0.06(0.27)	0.83	0.01(0.31)	0.97	-0.23(0.28)	0.42
Stop OCS	-0.77(0.25)	0.002	-0.67(0.25)	0.007	-1.21(0.28)	<0.0001	-0.91(0.32)	0.004	-0.32(0.30)	0.28

S1.9. Effect of sputum neutrophils on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Sputum neutrophils ($10^3/g$)	0.001(0.002)	0.48	0.002(0.002)	0.30	-0.01(0.02)	0.72	0.003(0.002)	0.24	-0.001(0.002)	0.96
Time	0.53(0.08)	<0.0001	0.66(0.09)	<0.001	0.55(0.11)	<0.001	0.65(0.11)	<0.0001	0.18(0.09)	0.06
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.11(0.67)	0.09	0.71(0.67)	0.29	1.11(0.75)	0.14	1.49(0.84)	0.08	1.25(0.81)	0.12
No treatment, SABAtolICS/LABA	-0.07(0.21)	0.73	0.03(0.21)	0.89	-0.30(0.24)	0.19	-0.14(0.26)	0.61	-0.05(0.25)	0.84
Treated or not treated to OCS	-0.09(0.6)	0.88	-0.11(0.60)	0.84	-0.79(0.68)	0.24	-0.06(0.76)	0.93	0.73(0.72)	0.31
Step down ICS/LTRA	-0.002(0.26)	0.99	0.06(0.26)	0.82	-0.09(0.29)	0.75	0.07(0.33)	0.94	-0.25(0.31)	0.42
Stop OCS	-0.68(0.28)	0.01	-0.58(0.28)	0.04	-1.21(0.31)	0.0001	-0.91(0.35)	0.009	-0.11(0.34)	0.75

S1.10. Effect of sputum eosinophils on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Sputum eosinophils ($10^3/g$)	-0.01(0.002)	0.0001	-0.01(0.004)	<0.001	-0.01(0.003)	0.009	-0.01(0.004)	<0.001	-0.01(0.003)	0.06
Time	0.47(0.08)	<0.0001	0.59(0.09)	<0.001	0.48(0.11)	<0.0001	0.59(0.11)	<0.001	0.13(0.09)	0.16
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.01(0.66)	<0.0001	0.62(0.67)	0.35	1.01(0.75)	0.18	1.41(0.83)	0.09	1.18(0.81)	0.14
No treatment, SABA to ICS/LABA	-0.05(0.21)	0.13	0.06(0.21)	0.77	-0.26(0.24)	0.26	-0.11(0.26)	0.68	-0.03(0.25)	0.91
Treated or not treated to OCS	-0.06(0.59)	0.81	-0.07(0.59)	0.90	-0.77(0.67)	0.25	-0.01(0.75)	0.98	0.75(0.72)	0.30
Step down ICS/LTRA	-0.05(0.26)	0.91	0.02(0.26)	0.94	-0.12(0.29)	0.68	0.02(0.32)	0.95	-0.27(0.31)	0.38
Stop OCS	-0.67(0.27)	0.85	-0.56(0.28)	0.04	-1.19(0.31)	0.0001	-0.89(0.34)	0.01	-0.10(0.33)	0.76

S1.1.1. Effect of blood neutrophils on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Blood neutrophils (uL)	0.005(0.005)	0.31	0.003(0.006)	0.64	0.002(0.006)	0.71	0.005(0.007)	0.45	0.009(0.006)	0.17
Time	0.53(0.07)	<0.0001	0.68(0.09)	<0.0001	0.52(0.08)	<0.0001	0.64(0.09)	<0.0001	0.14(0.08)	0.09
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.04(0.58)	0.07	0.88(0.58)	0.13	0.79(0.65)	0.22	1.25(0.73)	0.08	1.33(0.69)	0.06
No treatment, SABAtolCS/LABA	-0.07(0.19)	0.71	-0.05(0.19)	0.79	-0.22(0.22)	0.31	-0.12(0.25)	0.63	0.03(0.23)	0.87
Treated or not treated to OCS	-0.33(0.58)	0.57	-0.42(0.58)	0.47	-0.98(0.65)	0.13	-0.27(0.74)	0.72	0.58(0.69)	0.40
Step down ICS/LTRA	-0.03(0.24)	0.88	-0.01(0.24)	0.95	-0.03(0.27)	0.89	-0.005(0.31)	0.98	-0.18(0.29)	0.52
Stop OCS	-0.74(0.25)	0.003	-0.65(0.25)	0.009	-1.14(0.28)	<0.0001	-0.91(0.32)	0.004	-0.25(0.31)	0.39

S1.12. Effect of blood eosinophils on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Blood eosinophils (uL)	-0.06(0.01)	<0.0001	-0.07(0.01)	<0.0001	-0.07(0.02)	<0.0001	-0.07(0.02)	<0.0001	-0.03(0.02)	0.04
Time	0.49(0.07)	<0.0001	0.63(0.08)	<0.0001	0.47(0.09)	<0.0001	0.59(0.09)	<0.001	0.13(0.08)	0.14
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.99(0.58)	0.08	0.84(0.57)	0.15	0.74(0.65)	0.26	1.20(0.73)	0.10	1.31(0.69)	0.06
No treatment, SABAtolICS/LABA	-0.04(0.19)	0.85	-0.01(0.19)	0.96	-0.18(0.22)	0.41	0.08(0.24)	0.75	0.04(0.23)	0.85
Treated or not treated to OCS	-0.31(0.58)	0.59	-0.42(0.57)	0.46	-0.99(0.65)	0.13	-0.25(0.73)	0.73	0.65(0.69)	0.34
Step down ICS/LTRA	-0.07(0.24)	0.77	-0.05(0.24)	0.82	-0.08(0.27)	0.77	-0.04(0.31)	0.88	-0.19(0.29)	0.51
Stop OCS	-0.73(0.25)	0.003	-0.64(0.25)	0.01	-1.14(0.28)	<0.0001	-0.89(0.32)	0.005	-0.25(0.30)	0.41

S1.13. Effect of total IgE on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Total IgE (KU/L)	0.0001(0.0001)	0.49	0.0001(0.0001)	0.198	0.0001(0.0001)	0.96	0.0001(0.0001)	0.75	0.0001(0.0001)	0.19
Time	0.52(0.08)	<0.0001	0.68(0.09)	<0.001	0.51(0.09)	<0.0001	0.61(0.11)	<0.0001	0.12(0.09)	0.15
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.07(0.56)	0.06	0.93(0.56)	0.09	0.82(0.65)	0.21	1.29(0.73)	0.08	1.34(0.68)	0.04
No treatment to ICS	-0.01(0.19)	0.93	0.01(0.19)	0.94	-0.15(0.23)	0.50	-0.04(0.26)	0.86	0.04(0.24)	0.85
Treated to OCS	-0.25(0.56)	0.66	-0.36(0.56)	0.53	-0.92(0.65)	0.16	-0.17(0.73)	0.81	0.67(0.68)	0.33
Step down ICS/LTRA	-0.02(0.24)	0.93	-0.03(0.25)	0.91	-0.01(0.28)	0.96	0.04(0.32)	0.89	-0.18(0.29)	0.53
Stop OCS	-0.77(0.26)	0.003	-0.67(0.26)	0.009	-1.13(0.29)	0.0001	-0.91(0.33)	0.005	-0.4(0.31)	0.19

S1.14. Effect of fibrinogen on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
Fibrinogen (g/l)	-0.15(0.07)	0.03	-0.13(0.08)	0.08	-0.19(0.08)	0.02	-0.11(0.09)	0.22	-0.06(0.08)	0.41
Time	0.55(0.07)	<0.001	0.70(0.09)	<0.001	0.59(0.09)	<0.0001	0.66(0.10)	<0.0001	0.16(0.09)	0.06
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.02(0.58)	0.08	0.91(0.58)	0.12	0.73(0.65)	0.26	1.27(0.74)	0.08	1.29(0.69)	0.06
No treatment, SABAtICS/LABA	-0.03(0.20)	0.88	0.04(0.20)	0.86	-0.19(0.23)	0.38	-0.04(0.26)	0.86	0.01(0.24)	0.98
Treated or not treated to OCS	-0.17(0.59)	0.77	-0.26(0.59)	0.66	-0.79(0.66)	0.23	-0.12(0.75)	0.87	0.68(0.71)	0.33
Step down ICS/LTRA	0.04(0.25)	0.86	0.12(0.25)	0.63	-0.001(0.28)	0.99	0.13(0.32)	0.68	-0.21(0.30)	0.48
Stop OCS	-0.75(0.26)	0.004	-0.60(0.26)	0.02	-1.15(0.29)	0.001	-0.91(0.33)	0.006	-0.40(0.31)	0.20

S1.15. Effect of FEV1 pre (%) on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FEV1 pre (%)	0.02(0.003)	<0.0001	0.02(0.003)	<0.0001	0.03(0.003)	<0.0001	0.03(0.003)	<0.0001	0.01(0.003)	<0.001
Time	0.45(0.06)	<0.0001	0.62(0.08)	<0.0001	0.43(0.08)	<0.0001	0.56(0.09)	<0.0001	0.09(0.08)	0.26
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.72(0.55)	0.19	0.58(0.56)	0.29	0.41(0.61)	0.50	0.91(0.68)	0.186	1.14(0.68)	0.09
No treatment to ICS	-0.009(0.18)	0.96	0.01(0.19)	0.95	-0.14(0.20)	0.50	-0.03(0.23)	0.876	0.07(0.22)	0.75
Treated or not treated to OCS	0.03(0.55)	0.95	-0.12(0.56)	0.83	-0.56(0.61)	0.35	0.15(0.69)	0.827	0.86(0.68)	0.20
Step down ICS/LTRA	-0.04(0.23)	0.85	-0.03(0.23)	0.90	-0.02(0.25)	0.92	0.004(0.29)	0.99	-0.19(0.28)	0.49
Stop OCS	-0.53(0.24)	0.02	-0.46(0.25)	0.06	-0.87(0.27)	0.001	-0.65(0.30)	0.03	-0.15(0.29)	0.62

S1.16. Effect of FEV1 post (%) on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FEV1 post (%)	0.02(0.003)	<0.001	0.02(0.003)	<0.001	0.03(0.003)	<0.001	0.02(0.003)	<0.001	0.01(0.003)	<0.001
Time	0.51(0.07)	<0.001	0.66(0.08)	<0.0001	0.49(0.08)	<0.001	0.61(0.09)	<0.001	0.13(0.08)	0.12
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.73(0.55)	0.19	0.63(0.57)	0.27	0.41(0.62)	0.51	0.94(0.67)	0.18	1.13(0.68)	0.09
No treatment to ICS/LABA	0.008(0.18)	0.96	0.02(0.19)	0.89	-0.11(0.20)	0.59	-0.01(0.23)	0.94	0.08(0.23)	0.71
Treated or not treated to OCS	-0.05(0.55)	0.92	-0.21(0.57)	0.71	-0.66(0.62)	0.28	0.05(0.69)	0.94	0.81(0.68)	0.23
Step down ICS/LTRA	-0.02(0.23)	0.92	-0.01(0.24)	0.97	-0.01(0.26)	0.98	0.03(0.29)	0.92	-0.18(0.28)	0.51
Stop OCS	-0.51(0.24)	0.04	-0.45(0.25)	0.07	-0.83(0.27)	0.002	-0.63(0.30)	0.04	-0.15(0.29)	0.61

S1.17. Effect of FVC pre (%) on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FVC pre (%)	0.02(0.003)	<0.001	0.02(0.003)	<0.001	0.03(0.003)	<0.001	0.02(0.003)	<0.001	0.01(0.003)	<0.001
Time	0.52(0.06)	<0.001	0.68(0.08)	<0.0001	0.51(0.08)	<0.001	0.63(0.09)	<0.001	0.13(0.08)	0.12
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.85(0.56)	0.13	0.72(0.57)	0.20	0.54(0.61)	0.38	1.07 (0.7)	0.12	1.22(0.68)	0.07
No treatment, SABAtoICS/LABA	0.02(0.18)	0.92	0.03(0.19)	0.86	-0.09(0.20)	0.64	-0.01(0.23)	0.96	0.08(0.23)	0.70
Treated or not treated to OCS	-0.14(0.56)	0.80	-0.28(0.56)	0.62	-0.76(0.61)	0.21	-0.05(0.70)	0.94	0.75(0.68)	0.27
Step down ICS/LTRA	-0.07(0.23)	0.76	-0.05(0.24)	0.84	-0.07(0.26)	0.78	-0.02(0.29)	0.94	-0.21(0.28)	0.45
Stop OCS	-0.54(0.24)	0.02	-0.49(0.25)	0.05	-0.87(0.27)	0.001	-0.69(0.31)	0.02	-0.16(0.29)	0.59

S1.18. Effect of FVC post (%) on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FVC post (%)	0.02(0.003)	<0.001	0.02(0.003)	<0.001	0.03(0.003)	<0.0001	0.02(0.004)	<0.001	0.01(0.003)	<0.001
Time	0.54(0.07)	<0.001	0.59(0.08)	<0.0001	0.54(0.08)	<0.0001	0.65(0.09)	<0.0001	0.15(0.08)	0.06
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.82(0.56)	0.14	0.71(0.57)	0.21	0.48(0.63)	0.44	1.05(0.71)	0.14	1.18(0.68)	0.08
No treatment, SABAtoICS/LABA	- 0.005(0.19)	0.97	0.01(0.19)	0.95	-0.13(0.21)	0.54	-0.04(0.24)	0.86	0.08(0.23)	0.73
Treated or not treated to OCS	-0.26(0.56)	0.64	-0.38(0.57)	0.50	-0.94(0.62)	0.13	-0.18(0.71)	0.79	0.68(0.68)	0.32
Step down ICS/LTRA	-0.06(0.23)	0.78	-0.04(0.24)	0.88	-0.07(0.26)	0.79	-0.02(0.29)	0.95	-0.21(0.28)	0.45
Stop OCS	-0.57(0.25)	0.02	-0.51(0.25)	0.04	-0.90(0.27)	<0.001	-0.72(0.31)	0.02	-0.18(0.29)	0.54

S1.19. Effect of FEV1/FVC pre on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FEV1/FVC pre	0.02(0.005)	<0.0001	0.02(0.005)	<0.0001	0.02(0.006)	<0.001	0.03(0.007)	<0.001	0.007(0.006)	0.23
Time	0.48(0.07)	<0.0001	0.64(0.08)	<0.0001	0.47(0.09)	<0.001	0.57(0.09)	<0.001	0.12(0.08)	0.15
No change	Reference									
No treatment to SABA	0.98(0.57)	0.08	0.83(0.57)	0.15	0.74(0.65)	0.25	1.19(0.72)	0.09	1.32(0.69)	0.06
No treatment, SABAtolICS	-0.06(0.19)	0.73	-0.04(0.19)	0.84	-0.21(0.22)	0.33	-0.09(0.24)	0.68	0.03(0.23)	0.88
Treated or not treated to OCS	-0.05(0.57)	0.92	-0.18(0.58)	0.75	-0.72(0.65)	0.27	0.10(0.72)	0.88	0.75(0.69)	0.2
Step down ICS/LTRA	0.02(0.24)	0.93	0.03(0.24)	0.89	0.03(0.27)	0.89	0.08(0.29)	0.79	-0.17(0.29)	0.55
Stop OCS	-0.67(0.25)	0.006	-0.58(0.25)	0.01	-1.07(0.28)	<0.001	-0.80(0.31)	0.01	-0.26(0.30)	0.39

S1.20. Effect of FEV1/FVC post on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
FEV1/FVC post	0.02(0.005)	<0.0001	0.02(0.006)	<0.0001	0.03(0.006)	<0.001	0.03(0.007)	<0.001	0.007(0.006)	0.22
Time	0.49(0.07)	<0.0001	0.65(0.08)	<0.0001	0.47(0.08)	<0.001	0.56(0.09)	<0.0001	0.12(0.08)	0.13
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.02(0.57)	0.07	0.86(0.57)	0.13	0.77(0.64)	0.22	1.24(0.71)	0.08	1.33(0.69)	0.06
No treatment, SABA to ICS	-0.06(0.19)	0.76	-0.03(0.19)	0.87	-0.19(0.21)	0.36	-0.08(0.24)	0.72	0.03(0.23)	0.088
Treated or not treated to OCS	-0.04(0.57)	0.94	-0.18(0.57)	0.74	-0.67(0.65)	0.29	0.11(0.72)	0.87	0.75(0.69)	0.28
Step down ICS/LTRA	0.02(0.24)	0.94	0.03(0.23)	0.91	0.04(0.26)	0.88	0.07(0.29)	0.79	-0.17(0.29)	0.54
Stop OCS	-0.65(0.25)	0.009	-0.56(0.25)	0.02	-1.02(0.28)	0.0002	-0.77(0.31)	0.01	-0.27(0.30)	0.37

S1.21. Effect of CRP (mg/L) on AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value	Estimate (std.error)	P-value
CRP (MG/L)	0.001(0.004)	0.77	- 0.001(0.004)	0.95	- 0.003(0.005)	0.51	0.002(0.005)	0.64	0.006(0.005)	0.25
Time	0.57(0.07)	<0.0001	0.73(0.09)	<0.0001	0.56(0.09)	<0.0001	0.67(0.10)	<0.0001	0.19(0.09)	0.03
No change	Reference									
No treatment to SABA	1.04(0.58)	0.07	0.88(0.57)	0.12	0.76(0.65)	0.24	1.26(0.73)	0.08	1.33(0.7)	0.06
No treatment to ICS	-0.06(0.19)	0.75	-0.03(0.19)	0.86	-0.22(0.22)	0.31	-0.11(0.25)	0.67	0.04(0.24)	0.86
Treated or not treated to OCS	-0.04(0.64)	0.94	-0.29(0.63)	0.64	-0.65(0.72)	0.37	0.02(0.81)	0.97	1.01(0.77)	0.19
Step down ICS/LTRA	-0.05(0.25)	0.84	-0.03(0.24)	0.89	-0.04(0.28)	0.89	0.02(0.31)	0.94	-0.27(0.29)	0.36
Stop OCS	-0.77(0.25)	0.002	-0.70(0.26)	0.006	-1.18(0.29)	<0.0001	-0.93(0.33)	0.005	-0.33(0.31)	0.28

Supplementary Table 2 (S2). Univariate binary logistic mixed model on binary AQLQ and its dimensions based on independent variables individually, with time and treatment changes group as fixed effect.

S2.1. Effect of ACT on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
ACT	1.789	<0.0001	1.618	<0.0001	1.499	<0.0001	1.489	<0.0001	1.266	<0.0001
Time	1.115	0.756	1.845	0.064	0.683	0.179	0.876	0.647	0.598	0.040
No change	Reference									
No treatment to SABA	3.066	0.246	1.580	0.62	0.984	0.986	3.663	0.250	7.196	0.071
No treatment, SABAtICS/LABA	0.581	0.186	0.920	0.829	1.374	0.361	0.634	0.281	1.187	0.635
Treated or not treated to OCS	1.548	0.752	0.369	0.487	1.402	0.788	2.351	0.550	3.667	0.250
Step down ICS/LTRA	0.493	0.164	0.638	0.355	1.352	0.483	1.054	0.918	0.718	0.472
Stop OCS	0.375	0.167	0.921	0.896	0.857	0.788	0.949	0.932	0.882	0.811

S2.2. Effect of age on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Age (Year)	1.019	0.525	1.015	0.164	0.996	0.704	1.006	0.567	1.028	0.013
Time	206.19	<0.0001	5.569	<0.0001	2.420	0.0004	2.816	<0.0001	1.281	0.280
No change	Reference									
No treatment to SABA	2.592	0.749	2.064	0.523	1.955	0.556	7.715	0.121	11.252	0.061
No treatment, SABA to ICS/LABA	0.690	0.722	0.901	0.799	1.232	0.596	0.667	0.370	1.214	0.641
Treated or not treated to OCS	1.316	0.928	0.383	.49	0.955	0.969	0.898	0.936	1.711	0.669
Step down ICS/LTRA	0.825	0.882	0.857	0.767	1.346	0.544	1.226	0.714	0.871	0.794
Stop OCS	0.229	0.393	0.323	0.065	0.301	0.043	0.267	0.035	0.367	0.085

S2.3. Effect of sex on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Sex	0.453	0.367	0.698	0.288	0.326	<0.0001	0.418	0.018	0.380	0.006
Time	205.16	<0.0001	5.653	<0.0001	2.431	<0.0001	2.841	<0.0001	1.326	0.219
No change	Reference									
No treatment to SABA	4.344	0.619	2.632	0.394	2.114	0.506	9.568	0.084	19.049	0.024
No treatment, SABAtICS/LABA	0.651	0.682	0.878	0.751	1.167	0.688	0.639	0.317	1.144	0.745
Treated or not treated to OCS	1.288	0.934	0.412	0.524	0.856	0.894	0.882	0.925	1.879	0.612
Step down ICS/LTRA	0.915	0.946	0.843	0.742	1.531	0.376	1.299	0.634	0.882	0.812
Stop OCS	0.198	0.356	0.301	0.053	0.225	0.014	0.219	0.017	0.301	0.042

S2.4. Effect of BMI on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
BMI (kg/m ²)	0.879	0.007	0.958	0.228	0.889	0.0007	0.968	0.399	0.949	0.136
Time	5.464	<0.0001	5.676	<0.0001	2.431	0.0004	2.851	<0.0001	1.326	0.219
No change	Reference									
No treatment to SABA	5.959	0.213	2.593	0.398	1.988	0.528	8.581	0.102	16.799	0.031
No treatment, SABA to ICS/LABA	0.668	0.417	0.918	0.843	1.356	0.429	0.683	0.399	1.241	0.606
Treated or not treated to OCS	1.394	0.816	0.443	0.558	1.081	0.946	0.979	0.988	2.103	0.550
Step down ICS/LTRA	0.673	0.522	0.792	0.654	1.288	0.594	1.187	0.757	0.767	0.618
Stop OCS	0.206	0.039	0.354	0.091	0.366	0.087	0.281	0.045	0.416	0.133

S2.5. Effect of smoking status on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Non-smokers	Reference									
Ex-Smokers	1.471	0.647	1.168	0.645	0.979	0.951	1.024	0.948	2.233	0.023
Current Smokers	0.145	0.373	0.348	0.063	0.871	0.761	0.666	0.433	3.483	0.009
Time	246.18	<0.001	5.548	<0.0001	2.387	0.0005	2.796	<0.001	1.365	0.178
No change	Reference									
No treatment to SABA	4.961	0.633	2.546	0.404	1.851	0.589	8.556	0.103	11.248	0.061
No treatment, SABAtoICS/LABA	0.702	0.742	0.926	0.851	1.236	0.591	0.667	0.371	1.107	0.805
Treated or not treated to OCS	1.625	0.882	0.439	0.554	0.924	0.947	0.935	0.961	1.677	0.671
Step down ICS/LTRA	0.783	0.855	0.804	0.669	1.337	0.553	1.161	0.787	0.828	0.717
Stop OCS	0.244	0.430	0.346	0.082	0.306	0.047	0.275	0.041	0.331	0.056

S2.6. Effect of atopy on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Atopy	2.341	0.372	2.039	0.482	2.256	0.046	1.168	0.681	0.567	0.121
Time	142.51	<0.0001	976.77	<0.0001	2.416	0.002	2.668	0.0005	1.232	0.406
No change	Reference									
No treatment to SABA	8.736	0.475	5.315	0.601	2.901	0.447	13.595	0.061	18.797	0.036
No treatment, SABAtoICS/LABA	1.151	0.905	1.615	0.715	1.446	0.462	1.004	0.994	1.574	0.337
Treated or not treated to OCS	2.319	0.788	8.146	0.960	0.955	0.974	1.331	0.838	2.636	0.467
Step down ICS/LTRA	1.231	0.887	1.555	0.784	1.074	0.909	1.310	0.662	0.788	0.695
Stop OCS	0.351	0.591	0.621	0.810	0.222	0.052	0.282	0.729	0.259	0.051

S2.7. Effect of onset of asthma on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Onset of asthma	1.013	0.677	0.976		1.002	0.909			1.023	0.004
Time	14.305	0.006	39.409		3.333	0.034			1.122	0.689
No change	Reference									
No treatment to SABA	16889.1	0.0001	333.3		1368.38	0.566			15.138	0.068
No treatment, SABAtICS/LABA	0.651	0.783	2.009		0.737	0.765			0.959	0.918
Treated or not treated to OCS	0.00001	0.999	0.00003		0.0001	0.989			0.701	0.805
Step down ICS/LTRA	0.921	0.964	0.883		0.949	0.971			0.946	0.912
Stop OCS	0.214	0.675	0.000001		0.256	0.523			0.389	0.150

S2.8. Effect of FeNO on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FENO (ppb)	0.991	0.362	1.001	0.765	1.007	0.031	1.001	0.823	1.002	0.558
Time	349.57	<0.0001	5.752	<0.0001	2.794	<0.0001	2.931	<0.0001	1.404	0.147
No change	Reference									
No treatment to SABA	2.702	0.737	2.449	0.419	1.952	0.548	7.741	0.107	15.684	0.033
No treatment, SABAtolICS/LABA	0.741	0.786	0.876	0.745	1.151	0.721	0.662	0.348	1.161	0.721
Treated or not treated to OCS	1.179	0.958	0.406	0.514	0.935	0.954	0.911	0.943	1.924	0.598
Step down ICS/LTRA	0.748	0.836	0.783	0.634	1.192	0.717	1.104	0.8552	0.731	0.551
Stop OCS	0.254	0.452	0.313	0.057	0.259	0.025	0.264	0.030	0.362	0.081

S2.9. Effect of sputum neutrophils on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Sputum neutrophils ($10^3/g$)	1.034	0.056	1.001	0.969	0.994	0.342	1.013	0.042	0.999	0.934
Time	218.95	<0.0001	5.835	<0.0001	2.787	0.0004	2.638	0.0008	1.425	0.191
No change	Reference									
No treatment to SABA	167.56	0.363	5.717	0.209	3.377	0.343	16.009	0.068	19.775	0.063
No treatment ICS/LABA	0.476	0.578	0.747	0.552	0.917	0.842	0.793	0.607	1.032	0.945
Treated or not treated to OCS	0.846	0.961	0.342	0.475	0.773	0.833	0.898	0.932	2.038	0.586
Step down ICS/LTRA	0.485	0.662	0.458	0.231	1.087	0.745	1.242	0.691	0.661	0.473
Stop OCS	0.136	0.401	0.310	0.119	0.198	0.022	0.342	0.096	0.299	0.073

S2.10. Effect of sputum neutrophils on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Sputum eosinophils ($10^3/g$)	0.926	0.026	0.905	0.008	0.987	0.136	0.971	0.003	0.985	0.082
Time	77.57	<0.0001	242.18	<0.001	2.502	0.002	2.392	0.002	1.292	0.345
No change	Reference									
No treatment to SABA	128.49	0.379	11.351	0.747	2.827	0.425	13.863	0.078	17.225	0.075
No treatment, SABA to ICS/LABA	0.599	0.690	0.876	0.921	1.009	0.982	0.826	0.669	1.105	0.831
Treated or not treated to OCS	1.448	0.921	0.391	0.834	0.764	0.829	1.041	0.974	2.121	0.571
Step down ICS/LTRA	0.463	0.624	0.361	0.561	1.067	0.904	1.135	0.814	0.628	0.426
Stop OCS	0.196	0.461	0.421	0.667	0.210	0.024	0.364	0.114	0.308	0.081

S2.1.1. Effect of blood neutrophils on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Blood neutrophils (µL)	0.992	0.823	1.011	0.555	0.978	0.144	1.001	0.936	1.027	0.068
Time	174.59	<0.001	6.383	<0.0001	2.622	0.0002	2.895	<0.0001	1.325	0.228
No change	Reference									
No treatment to SABA	3.271	0.688	2.565	0.439	1.831	0.601	8.716	0.112	16.186	0.034
No treatment to ICS/LABA	0.687	0.717	0.851	0.715	1.151	0.728	0.623	0.317	1.197	0.667
Treated or not treated to OCS	1.399	0.912	0.337	0.466	1.128	0.921	0.889	0.934	1.502	0.745
Step down ICS/LTRA	0.765	0.839	0.731	0.578	1.371	0.531	1.126	0.838	0.713	0.525
Stop OCS	0.237	0.399	0.306	0.070	0.288	0.041	0.262	0.04	0.366	0.085

S2.12. Effect of blood eosinophils on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Blood eosinophils (µL)	0.717	0.007	0.776	0.009	0.923	0.075	0.840	0.003	0.971	0.433
Time	80.725	<0.0001	6.755	0.0002	2.441	0.0006	2.723	<0.001	1.321	0.238
No change	Reference									
No treatment to SABA	3.214	0.716	2.635	0.496	1.756	0.626	9.077	0.133	16.364	0.035
No treatment to ICS/LABA	0.692	0.735	0.941	0.904	1.253	0.588	0.667	0.423	1.174	0.709
Treated or not treated to OCS	0.696	0.905	0.255	0.417	0.861	0.905	0.802	0.883	1.945	0.603
Step down ICS/LTRA	0.501	0.611	0.631	0.486	1.311	0.601	1.037	0.951	0.725	0.555
Stop OCS	0.211	0.349	0.281	0.101	0.294	0.048	0.251	0.046	0.375	0.098

S2.13. Effect of total IgE on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Total IgE (KU/L)	1.001	0.396	1.001	0.344	1.001	0.375	1.001	0.529	0.999	0.729
Time	38.483	<0.001	6.426	<0.0001	2.445	0.001	2.551	0.0007	1.363	0.238
No change	Reference									
No treatment to SABA	4.986	0.605	3.401	0.327	2.042	0.551	8.596	0.097	22.021	0.41
No treatment to ICS	0.811	0.846	1.071	0.888	1.342	0.511	0.724	0.493	1.194	0.723
Treated to OCS	1.502	0.886	0.498	0.640	0.996	0.998	1.016	0.991	2.122	0.598
Step down ICS/LTRA	0.703	0.802	0.709	0.594	1.151	0.802	1.044	0.91	0.875	0.831
Stop OCS	0.346	0.521	0.426	0.234	0.375	0.135	0.342	0.101	0.274	0.067

S2.14. Effect of fibrinogen on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
Fibrinogen (g/l)	0.491	0.158	0.756	0.201	0.668	0.051	1.019	0.926	1.217	0.276
Time	136.56	<0.0001	6.508	<0.0001	2.876	0.0001	2.991	0.0001	1.571	0.066
No change	Reference									
No treatment to SABA	2.720	0.746	2.894	0.364	1.505	0.734	9.057	0.105	13.093	0.041
No treatment, SABA to ICS/LABA	73.05	0.793	1.207	0.683	1.211	0.664	0.788	0.626	1.042	0.922
Treated or not treated to OCS	1.547	0.901	0.654	0.771	1.072	0.956	1.229	0.883	2.056	0.559
Step down ICS/LTRA	0.767	0.856	1.018	0.975	1.174	0.771	1.466	0.527	0.762	0.612
Stop OCS	0.214	0.447	0.327	0.111	0.228	0.030	0.251	0.043	0.215	0.015

S2.15. Effect of FEV1 pre (%) on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FEV1 pre (%)	1.081	0.003	1.027	0.003	1.046	<0.0001	1.035	<0.0001	1.031	0.0001
Time	109.58	<0.0001	5.802	<0.001	2.288	0.002	2.681	0.0001	1.207	0.417
No change	Reference									
No treatment to SABA	2.813	0.736	1.913	0.588	1.108	0.928	5.448	0.194	10.986	0.061
No treatment to ICS/LABA	0.681	0.745	0.933	0.874	1.357	0.451	0.703	0.435	1.306	0.522
Treated or not treated to OCS	7.235	0.566	0.464	0.614	1.284	0.844	1.246	0.875	2.878	0.411
Step down ICS/LTRA	0.806	0.884	0.779	0.652	1.271	0.633	1.132	0.824	0.772	0.624
Stop OCS	0.369	0.594	0.405	0.162	0.396	0.135	0.346	0.092	0.504	0.237

S2.16. Effect of FEV1 post (%) on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FEV1 post (%)	1.051	0.023	1.023	0.009	1.042	<0.0001	1.029	0.0006	1.028	0.0004
Time	128.81	<0.0001	5.983	<0.0001	2.463	<0.0001	2.858	<0.0001	1.302	0.256
No change	Reference									
No treatment to SABA	3.393	0.678	1.973	0.568	1.113	0.926	5.902	0.177	11.618	0.058
No treatment to ICS/LABA	0.793	0.832	0.942	0.890	1.367	0.439	0.713	0.455	1.348	0.4799
Treated or not treated to OCS	2.735	0.753	0.432	0.574	1.112	0.932	1.083	0.954	2.548	0.468
Step down ICS/LTRA	0.874	0.921	0.796	0.677	1.314	0.586	1.176	0.771	0.794	0.665
Stop OCS	0.383	0.585	0.401	0.155	0.405	0.143	0.342	0.091	0.511	0.251

S2.17. Effect of FVC pre (%) on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FVC pre (%)	1.066	0.009	1.025	0.013	1.048	<0.0001	1.034	0.0005	1.029	0.0006
Time	165.95	<0.0001	6.294	<0.0001	2.582	<0.0001	2.972	<0.0001	1.321	0.229
No change	Reference									
No treatment to SABA	5.653	0.561	2.115	0.538	1.243	0.849	6.794	0.151	13.344	0.046
No treatment to ICS/LABA	0.848	0.883	0.953	0.912	1.458	0.344	0.727	0.484	1.349	0.473
Treated or not treated to OCS	3.853	0.674	0.416	0.559	1.074	0.953	1.038	0.978	2.361	0.497
Step down ICS/LTRA	0.811	0.881	0.762	0.623	1.219	0.686	1.104	0.861	0.754	0.592
Stop OCS	0.428	0.638	0.386	0.143	0.431	0.164	0.338	0.088	0.501	0.232

S2.18. Effect of FVC post (%) on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FVC post (%)	1.043	0.059	1.022	0.028	1.038	<0.0001	1.027	0.005	1.028	0.002
Time	1.794	<0.0001	6.309	<0.0001	2.574	<0.001	3.036	<0.0001	1.377	0.168
No change	Reference									
No treatment to SABA	4.606	0.604	2.0001	0.564	1.166	0.891	6.513	0.158	12.44	0.052
No treatment to ICS/LABA	7.757	0.812	0.915	0.838	1.332	0.461	0.694	0.421	1.311	0.516
Treated or not treated to OCS	1.732	0.858	0.371	0.501	0.861	0.898	0.869	0.918	1.972	0.588
Step down ICS/LTRA	7.743	0.848	0.753	0.605	1.232	0.663	1.115	0.845	0.754	0.591
Stop OCS	0.328	0.524	0.365	0.118	0.393	0.115	0.316	0.069	0.482	0.206

S2.19. Effect of FEV1/FVC pre on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FEV1/FVC pre	1.081	0.059	1.021	0.165	1.035	0.018	1.035	0.031	1.021	0.142
Time	146.84	<0.0001	5.511	<0.0001	2.293	0.001	2.683	0.0001	1.267	0.305
No change	Reference									
No treatment to SABA	2.401	0.775	2.481	0.428	1.758	0.624	7.731	0.118	15.253	0.036
No treatment, SABA to ICS	0.698	0.741	0.889	0.778	1.231	0.606	0.661	0.365	1.201	0.663
Treated or not treated to OCS	2.494	0.779	0.464	0.593	1.178	0.894	1.189	0.899	2.394	0.494
Step down ICS/LTRA	0.981	0.989	0.829	0.723	1.424	0.481	1.255	0.686	0.818	0.706
Stop OCS	0.265	0.459	0.349	0.091	0.317	0.059	0.291	0.052	0.405	0.123

S2.20. Effect of FEV1/FVC post on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
FEV1/FVC post	1.048	0.194	1.016	0.281	1.042	0.006	1.034	0.031	1.015	0.282
Time	1.508	<0.0001	5.567	<0.0001	2.289	0.001	2.683	0.0001	1.288	0.269
No change	Reference									
No treatment to SABA	2.865	0.725	2.563	0.413	1.863	0.593	7.731	0.118	15.324	0.033
No treatment, SABA to ICS	0.719	0.753	0.883	0.766	1.221	0.625	0.661	0.365	1.206	0.651
Treated or not treated to OCS	2.113	0.812	0.456	0.583	1.249	0.858	1.189	0.899	2.258	0.515
Step down ICS/LTRA	0.936	0.960	0.824	0.715	1.426	0.484	1.256	0.686	0.812	0.693
Stop OCS	0.286	0.469	0.348	0.091	0.326	0.069	0.291	0.052	0.411	0.125

S2.21. Effect of CRP (mg/L) on binary AQLQ and its dimensions

Parameters	Global AQLQ		AQLQ Symptom		AQLQ Activity		AQLQ Emotional		AQLQ Environmental	
	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value	Odds ratio	P-value
CRP (MG/L)	1.006	0.645	1.006	0.631	0.996	0.768	1.004	0.767	1.021	0.079
Time	5.163	0.0001	5.868	<0.0001	2.938	<0.001	3.057	<0.0001	1.688	0.035
No change					Reference					
No treatment to SABA	5.019	0.254	2.563	0.395	1.587	0.685	8.591	0.109	15.246	0.037
No treatment to ICS	0.656	0.408	0.918	0.842	1.139	0.753	0.728	0.504	1.152	0.744
Treated or not treated to OCS	1.704	0.724	0.574	0.701	1.208	0.881	1.671	0.728	3.420	0.371
Step down ICS/LTRA	0.660	0.510	0.825	0.718	1.147	0.756	1.259	0.692	0.596	0.346
Stop OCS	0.144	0.017	0.269	0.049	0.219	0.018	0.231	0.029	0.288	0.043

Annexe 3

The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study: supplementary materials

Annexe 3. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) by healthcare professionals in specialized asthma management centers in French-speaking Belgium: A mixed-methods study: supplementary materials

Supplementary Table 1 (S1): Questions related to the current use of PROMs by healthcare professionals

Questions	Responses n (%)
Do you routinely use patient-reported outcome measures (PROMs) in your center?	Responses: 51
Yes	27 (53)
No	24 (47)
If not, what is/are the reason(s)? (Several answers possible)	Responses: 24
Time constraints	17 (71)
Lack of resources (financial, material, human)	17 (71)
Uncertainty about the reliability of PROMs	1 (4)
The absence of a legal framework related to the integration of PROMs in the management of the asthma patient	9 (38)
Insufficient knowledge of PROMs among health professionals	18 (75)
The plurality of PROMs	3 (13)
Lack of confidence in interpreting the results of PROMs	1 (4)
Patients do not like to complete questionnaires	2 (8)
Don't know	3 (13)

Through which channel(s) did you find out about the PROMs you use? (Several answers possible)	Responses: 27
Via a training course	1 (4)
Via internet	1 (4)
Via a conference	1 (4)
Via scientific articles	14 (52)
Via actors in the health sector	6 (22)
Via patients	0 (0)
Via major international guidelines (e.g., GINA)	20 (74)
Don't know	4 (15)
Who initiated the implementation of routine PROMs use in your center?	Responses: 27
The hospital	1 (4)
The physician in charge of the center	11 (40)
The medical staff	13 (48)
The paramedical staff	1 (4)
Don't know	1 (4)
For what reason(s) do you currently use PROMs? (Several answers possible)	Responses: 27
To allow patients to share their experiences related to their illness and disease	14 (52)
To address neglected aspects (e.g., psychosocial dimension)	8 (30)
To facilitate communication with the asthma patient	10 (37)
To facilitate interprofessional communication	3 (11)
To facilitate communication between the	0 (0)

patient and his/her family	
To facilitate shared decision making	8 (30)
To engage the patient in their care	6 (22)
To improve the efficiency of the consultation	13 (48)
To support the personalized written action plan and self-management	4 (15)
To monitor asthma and its progression	22 (81)
As a screening/diagnostic tool	8 (30)
For clinical research	17 (63)
Don't know	1 (4)
What type(s) of PROMs do you use?	Responses: 27
Generic PROMs (e.g. EQ-5D, SF-36, etc.)	1 (4)
Asthma-specific PROMs (e.g. AQLQ, ACT, ACQ, etc.)	24 (88)
Both (generic and specific) PROMs	1 (4)
Don't know	1 (4)
When and where do your patients complete the PROMs you use?	Responses: 27
During the consultation: face-to-face	14 (52)
Before the consultation: at home, at the request of a health professional	3 (10)
Before the consultation: in a waiting room	8 (30)
During the consultation: by phone	1 (4)
Don't know	1 (4)
How do your patients complete the PROMs you use?	Responses: 27
Via a paper questionnaire	21 (77)
Via a digital questionnaire	1 (4)
Via a mobile application	1 (4)
Via a physician-led interview	2 (7)

Via a nurse-led interview	1 (4)
Don't know	1 (4)
Who analyzes and interprets the results of the PROMs you use?	Responses: 27
Pneumologists	24 (88)
Nurses	0 (0)
Other health care professionals	0 (0)
The patient	0 (0)
The patient's family member(s)	0 (0)
The results are analyzed and interpreted between the different health professionals	2 (8)
The results are analyzed and interpreted between the physicians, the paramedical staff and the patient	1 (4)
Don't know	0 (0)

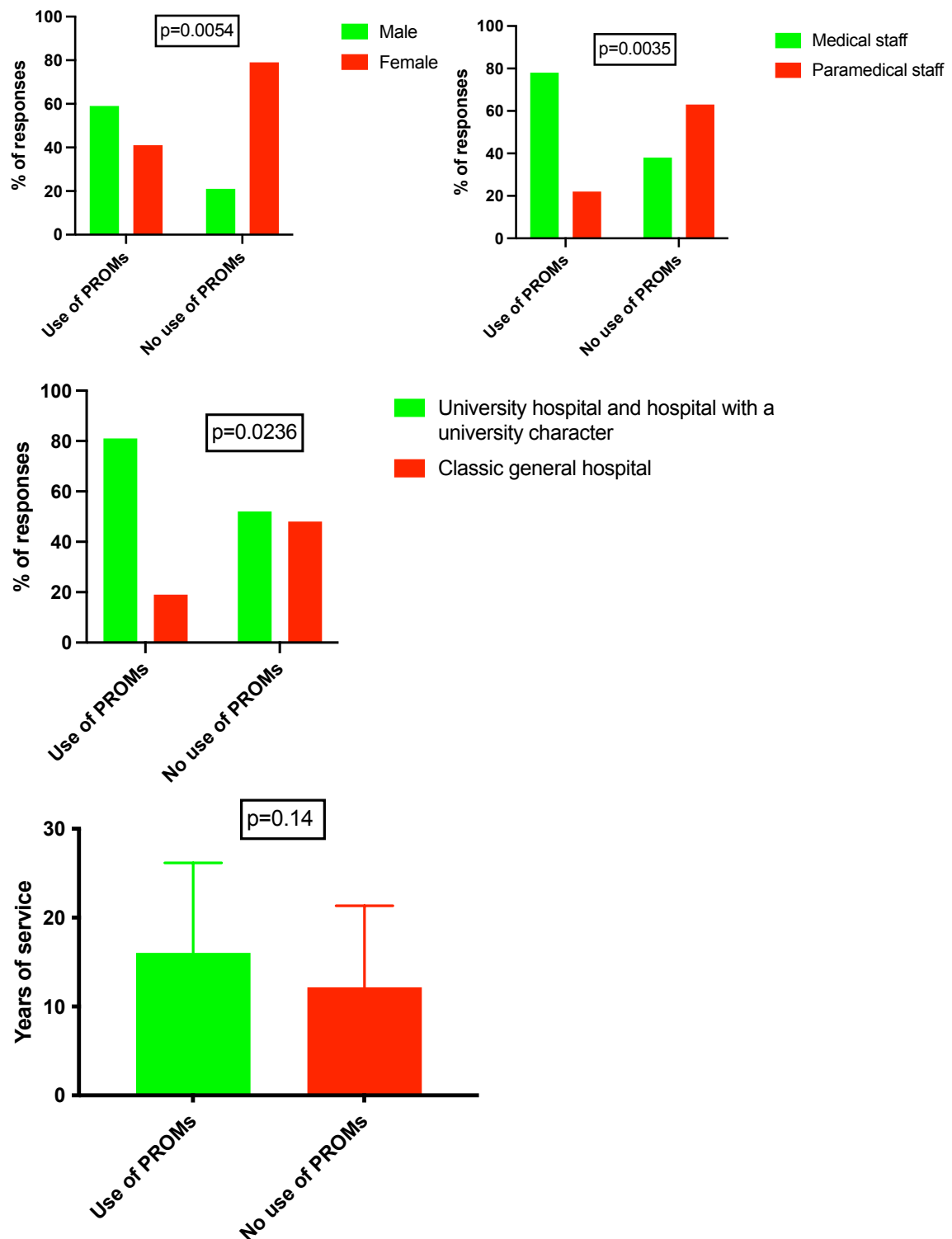
Supplementary Table 2 (S2): Questions related to the ideal use of PROMs by healthcare professionals

Questions	Responses n (%)
In your opinion, which element(s) would facilitate the routine use of PROMs in your center? (Several answers possible)	Responses: 51
More time	33 (65)
More resources (financial, material, human)	29 (57)
Training on the use of PROMs	41 (80)
The existence of a legal framework related to the integration of PROMs in the management of the asthma patient	21 (41)

Don't know	8 (16)
In your opinion, in which area(s) do PROMs bring the most benefits? (Several answers possible)	Responses: 51
To allow patients to share their experiences related to their illness and disease	36 (71)
To address neglected aspects (e.g., psychosocial dimension)	35 (69)
To facilitate communication with the asthma patient	34 (67)
To facilitate interprofessional communication	14 (27)
To facilitate communication between the patient and his/her family	2 (4)
To facilitate shared decision making	33 (65)
To engage the patient in their care	18 (35)
To improve the efficiency of the consultation	11 (22)
To support the personalized written action plan and self-management	17 (33)
To monitor asthma and its progression	29 (57)
As a screening/diagnostic tool	9 (18)
For clinical research	12 (23)
Don't know	7 (14)
When and where would you prefer patients complete PROMs?	Responses: 51
During the consultation: face-to-face	6 (12)
Before the consultation: at home, at the request of a health professional	23 (45)
Before the consultation: in a waiting room	14 (27)

During the consultation: by phone	0 (0)
Don't know	8 (16)
How would you prefer patients complete PROMs?	Responses: 51
Via a paper questionnaire	8 (16)
Via a digital questionnaire	9 (18)
Via a mobile application	22 (43)
Via a physician-led interview	1 (2)
Via a nurse-led interview	1 (2)
Don't know	10 (19)
Who should analyze and interpret the results of the PROMs?	Responses: 51
Pneumologists	19 (37)
Nurses	2 (4)
Other health care professionals	0 (0)
The patient	1 (2)
The patient's family member(s)	0 (0)
The results are analyzed and interpreted between the different health professionals	11 (22)
The results are analyzed and interpreted between the physicians, the paramedical staff and the patient	10 (19)
Don't know	8 (16)

Supplementary Figure 1 (S1): Comparison of the use or not of PROMs in routine by health professionals according to their sociodemographic characteristics



Interview guide: Routine use of PROMs in asthma

Gilles Louis, Michèle Guillaume & Benoit Pétré.

1. Introduction

Acknowledgments + request for agreement to record the interview + anonymization.

- ⇒ I would like to ask you about your representation of the use made of PROMs by health professionals in second-line care centers specialized in the management of asthma in French-speaking Belgium.
- ⇒ **PROM?** It is a measuring instrument, most often a questionnaire, from which the patient is asked to report a range of information about his perception of his health, his illness, his symptoms, his health-related quality of life and satisfaction with treatment => **generic PROM** >< **specific PROM**

- What is your background and what function do you exercise within the centre/service?
- How familiar are you with PROMs?

2. From using PROMs for medical care to using PROMs for patient engagement

- How do you position yourself in relation to the summary of the results of the survey on the use of PROMs that I sent you prior to the interview?

Follow-up points: What do these results mean to you? How do you understand these results? Do they surprise you? In what?

- The results of the survey show **a very medical view of the use that is currently made of PROMs** by the health professionals of the centers (e.g. mainly used to monitor asthma and its evolution, as well as for clinical research; analyzed and interpreted almost exclusively by the centre's pulmonologists; mainly use of asthma-specific PROMs). How do you position yourself in relation to these results?

Follow-up points: What do these results mean to you? How do you understand these results? Do they surprise you? In what?

Using PROMs to monitor asthma and its evolution, what does it mean for you? In your opinion, what type of PROMs should be used to monitor asthma and its evolution?

What are your fears regarding the use made of PROMs in the current situation?

- The results of the survey show a **strong patient-centered view of the ideal use that should be made of PROMs** by the health professionals (e.g. should allow the patient to share his experience of living with the disease, address neglected aspects (psychosocial dimension), promote communication with the patient, support shared decision-making). How do you position yourself in relation to these results?

Follow-up points: What do these results mean to you? How do you understand these results? Do they surprise you? In what?

- ⇒ *Allowing the patient to share his experience of living with the disease, what does that mean for you? How can PROMs fulfill this role? What type of PROM should be used for this role?*
- ⇒ *Addressing neglected aspects of the care relationship, what does this mean for you? How can PROMs fulfill this role? What type of PROM should be used for this role?*
- ⇒ *Fostering communication with the patient, what does that mean for you? How can PROMs fulfill this role? What type of PROM should be used for this role?*
- ⇒ *Promoting interprofessional communication, what does that mean for you? How can PROMs fulfill this role? What type of PROM should be used for this role?*
- ⇒ *Supporting shared decision-making, what does it mean to you? How can PROMs fulfill this role? What type of PROM should be used for this role?*

Concretely, by whom should the results from the PROMs be analyzed and interpreted? How should this be done?

- In your opinion, **what are the ways to achieve this ideal use of PROMs** (ideal situation) ?

Dunning points :

- 1) *First of all, answer this question as if you were in an ideal world without constraints? What would be the ideal solution(s)?*
- 2) *Next, what are the various current constraints (at the level of the caregiver/patient relationship, at the level of the centre/service or institution and at the level of health policies) that prevent the implementation of the ideal solution(s)? Are some constraints removable? How can they be overcome ?*

- 3) Finally, what are the various resources currently available (at the level of the caregiver/patient relationship, at the level of the centre/service or institution and at the level of health policies) that could facilitate the implementation of the ideal solution(s)? Are some resources more relevant than others? How can digital tools (mobile application with E-PROMs) constitute a resource?

