



HAL
open science

Influence du trouble stress post-traumatique sur l'asthme

Michel Underner, Nelly Goutaudier, Gérard Peiffer, Jean Perriot, Ghina
Harika-Germaneau, Nematollah Jaafari

► **To cite this version:**

Michel Underner, Nelly Goutaudier, Gérard Peiffer, Jean Perriot, Ghina Harika-Germaneau, et al..
Influence du trouble stress post-traumatique sur l'asthme. La Presse Médicale, 2019, 48 (5), pp.488-
502. 10.1016/j.lpm.2019.03.002 . hal-02458027

HAL Id: hal-02458027

<https://hal.science/hal-02458027>

Submitted on 26 Oct 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version révisée N° 2 – manuscrit LPM LPM-D-18-00479

Titre initial : Asthme et trouble de stress post-traumatique

Rubrique : Revue générale

Titre (modifié) : **Influence du trouble stress post-traumatique sur l'asthme.**

Title (modified): Influence of post-traumatic stress disorder on asthma.

Liste des auteurs : Michel UNDERNER (1), Nelly GOUTAUDIER (2), Gérard PEIFFER (3) Jean PERRIOT (4), Ghina HARIKA-GERMANEAU (1), Nematollah JAAFARI (1).

Liste des affiliations :

- (1) Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Henri Laborit, Université de Poitiers, 86021 Poitiers, France
- (2) Université de Poitiers, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage -UMR CNRS 7295 MSHS 86073 Poitiers, Cedex 9
- (3) Service de pneumologie, CHR Metz-Thionville, 57038 Metz, France
- (4) Dispensaire Emile Roux, Centre de Tabacologie, 63100 Clermont-Ferrand, France

Coordonnées de l'auteur correspondant : Michel Underner, Consultation de tabacologie, Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Henri Laborit, 370 Avenue Jacques Cœur, CS 10587, 86021 Poitiers cedex.

Tel : 05 49 44 57 57 ; Télécopie : 05 49 44 57 88 ; E-mail : mike.underner@orange.fr

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec cet article.

Résumé (403 mots)

Titre : Influence du trouble stress post-traumatique sur l'asthme

Introduction. L'exposition à un évènement traumatique peut favoriser la survenue de troubles psychiatriques dont le trouble stress post-traumatique (TSPT) mais également des symptômes et/ou pathologies respiratoires, dont l'asthme.

Objectifs. Revue systématique de la littérature sur les données concernant l'influence d'un TSPT sur le développement d'un asthme ou l'aggravation d'un asthme préexistant au traumatisme.

Sources documentaires. Medline sur la période 1980-2018 avec pour mots-clés : « *PTSD* » ou « *post-traumatic stress disorder* » ou « *posttraumatic stress disorder* » et « *asthme* », avec les limites « Title/Abstract » ; les langues retenues étaient l'anglais et le français. Parmi 141 articles, 59 résumés sélectionnés ont donné lieu à une double lecture aboutissant à retenir 14 études.

Résultats. Si le TSPT peut survenir 4 semaines après l'exposition à un traumatisme au cours duquel l'intégrité physique de la personne a été menacée, il peut également se développer plusieurs mois ou années plus tard. Le TSPT est un facteur de risque de développement de l'asthme et peut également aggraver les symptômes d'un asthme préexistant. Il est important de noter que cette relation a été démontrée sur différentes populations, divers traumatismes et quel que soit le genre et/ou l'ethnie. Outre son impact sur le développement de l'asthme, chez les patients asthmatiques, le TSPT peut être responsable d'un mauvais contrôle de l'asthme, de taux plus élevés de recours aux soins (visites au service des urgences et/ou hospitalisation pour asthme) et d'une moindre qualité de vie liée à l'asthme. La présente revue a également suggéré que l'étude de l'association entre le TSPT et l'asthme doit tenir

compte des facteurs confondants potentiels, notamment le tabagisme et l'exposition aux poussières (ex : asthme consécutif aux attaques du *World Trade Center*). Les mécanismes possibles de l'association entre TSPT et asthme sont imparfaitement connus. Plusieurs facteurs incluant le système nerveux, l'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien, la réponse inflammatoire et le système immunitaire pourraient expliquer ce lien.

Conclusion. Le TSPT est un facteur de risque de développement de l'asthme et d'aggravation d'un asthme préexistant. Chez les patients asthmatiques, il est donc important de rechercher systématiquement un TSPT survenu après l'évènement traumatique ou préexistant à cet évènement. De plus, lors d'exposition à un évènement traumatique, une attention particulière doit être prêtée aux troubles somatiques dont l'asthme. La majorité des études ayant été menées sur des populations américaines; il semble important de répliquer les études en population Européenne afin d'apporter de nouveaux éléments de connaissance sur cette association.

Mots-clés: Trouble stress post-traumatique ; Asthme, Bronchospasme ; Symptômes respiratoires ; Facteurs de risque.

Summary (391 words)

Title: Influence of post-traumatic stress disorder on asthma

Rappel du titre français : Influence du trouble stress post-traumatique sur l'asthme.

Introduction. Exposure to a traumatic event may not only lead to a large variety of mental disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD) but also respiratory symptoms and/or respiratory diseases, as asthma.

Objectives. Systematic literature review of data on the impact of post-traumatic stress disorder on asthma.

Documentary sources. Medline, on the period 1980-2018 with the following keywords: « *PTSD* » or « *post-traumatic stress disorder* » or « *posttraumatic stress disorder* » and « *asthma* », limits "title/abstract"; the selected languages were English or French. Among 141 articles, 23 abstracts have given use to a dual reading to select 14 studies.

Results. While PTSD may develop 4 weeks after being exposed to a traumatic event during which the physical integrity of the person has been threatened, it might also develop several months or years later. PTSD has been reported to be a risk factor for asthma and also a factor that might enhance a pre-existing asthma. It is also important to note that this relation has been highlighted among several populations, traumatic events and regardless the gender and/or cultural factors. Despite its impact on the development of asthma, in asthmatic patients, PTSD may be responsible for poor asthma control, increased rates of healthcare use (visit in the emergency department and /or hospitalization for asthma) and poor asthma-related quality of life. The study of the association between PTSD and asthma have to take into account some potentially confounding factors, such as smoking status and dust exposure

(e.g.: asthma following the terrorist attacks of the World Trade Center). Less is known regarding the potential mechanisms involved in the association between PTSD and asthma. Several factors including the nervous system, the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, the inflammatory response and the immune system may explain the association.

Conclusion. PTSD is a risk factor for the development of asthma and for the worsening of preexisting asthma. In asthmatic patients, it is of primary importance to systematically screen potential PTSD that might be developed after a traumatic event or a preexisting traumatic condition. Moreover, after exposure to a traumatic event, a special attention needs to be paid to somatic reactions such as asthma. The majority of studies having been conducted on American samples, replicating studies among European samples appears of prime importance in order to add a body of knowledge on the association between somatic and psychiatric conditions.

Key-words: Post-traumatic stress disorder ; Asthma ; Bronchospasm ; Respiratory symptoms ; Risk factor.

I – INTRODUCTION

L'association entre asthme et troubles psychiatriques est connue depuis plusieurs décennies. A titre d'exemple, la prévalence des troubles anxieux et dépressifs est plus élevée chez les patients asthmatiques que dans la population générale. Selon le DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) [1], on décrit plusieurs pathologies différentes. A côté de la dépression, maintenant systématiquement recherchée en cas d'asthme mal contrôlé, les troubles anxieux regroupent plusieurs entités distinctes telles que le trouble panique, l'anxiété généralisée, la phobie sociale, ou encore la phobie spécifique. Depuis les récents changements du DSM-5, le trouble de stress post-traumatique (TSPT) figure dans une nouvelle catégorie intitulée "troubles liés à des traumatismes ou facteurs de stress". Si ce remaniement dans les classifications place le TSPT dans une catégorie différente des troubles anxieux, le TSPT, bien que moins étudié, reste un trouble important à dépister chez les patients asthmatiques. L'association entre ces deux troubles va donc être développée dans cet article. Ainsi, cette mise au point a pour objectif de résumer les points essentiels concernant cette association. Le TSPT (en anglais : « *post-traumatique stress disorder* » : PTSD) est un trouble lié à un état de stress, lui-même consécutif à un traumatisme plus ou moins récent lors duquel l'intégrité physique a été menacée. Le DSM-5 [1] définit les critères diagnostiques de ce trouble (tableau I), le premier (critère A) spécifie que lors de l'événement traumatique, l'intégrité physique doit avoir été menacée. Les symptômes de TSPT sont caractérisés par a) des réviviscences (flashbacks, rêves répétitifs) du traumatisme b) un évitement des stimuli en lien avec le trauma, c) des altérations négatives des cognitions associées à l'événement (incapacité de se rappeler un

aspect important de l'événement), et d) une hypervigilance [1]. L'exposition à un événement traumatique est plus courante qu'il n'y paraît. En effet, entre 28,6% à 82,70% des individus sont exposés à un ou plusieurs événements traumatiques au cours de leur vie [2]. En France, la fréquence d'exposition aux traumatismes au cours de la vie est de 72,7% [3]. Bien que les taux de TSPT rapportés en Amérique du Nord soient supérieurs aux chiffres retrouvés en Europe (4,9 vs. 3%), les prévalences françaises de TSPT semblent augmenter [4, 5].

Cette hétérogénéité des prévalences pourrait être expliquée par le type de traumatisme investigué. En effet, comparativement aux recherches effectuées en Europe, la littérature nord-américaine se concentre largement sur le TSPT post exposition traumatique chez les vétérans [6, 7] et il est aujourd'hui reconnu que l'exposition à des événements traumatiques en zone de guerre est l'une des plus traumatiques avec 38,8% de TSPT [8]. De plus, il est important de noter que si le TSPT peut être diagnostiqué 4 semaines après l'exposition à un événement traumatique, l'intensité et la durée du trouble sont variables, allant de quelques semaines à plusieurs années [1]. Pour environ la moitié des personnes souffrant de TSPT, la rémission des symptômes survient spontanément en l'espace d'un an ou deux ; Cependant, pour certains patients, le TSPT peut se chroniciser et générer et/ou accentuer d'autres maladies psychologiques et somatiques [9]. Une enquête [10], réalisée 2 à 3 ans après les attaques terroristes du *World Trade Center* (WTC), montrait qu'après le 11 septembre, 16% des 71 437 personnes inscrites dans le registre WTCHR (*World Trade Center Health Registry*), incluant les rescapés, les secouristes, les habitants de Manhattan et les personnes qui passaient à proximité du WTC au moment des attaques, répondaient aux critères diagnostiques du TSPT. Dans un travail [11] mené chez des adultes exposés aux attaques du WTC, les 71

437 personnes incluses en 2003-2004 étaient réévaluées en 2006-2007. Parmi les sujets sans antécédent de TSPT, 23,8% d'entre eux rapportaient des symptômes de TSPT dans les suites immédiates des attaques, 14,3% en 2003-2004 et 19,1% en 2006-2007. L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes variable et réversible. Il est défini par la présence de symptômes respiratoires (gêne respiratoire, dyspnée, sifflements, oppression thoracique et/ou toux) et d'une obstruction variable des voies aériennes, objectivée par un trouble ventilatoire obstructif, réversible, après inhalation d'un bronchodilatateur β 2-mimétique à l'état basal ou après un test de réactivité bronchique (test à la métacholine en général). Les symptômes d'asthme sont en général de brève durée, variables et réversibles après inhalation d'un bronchodilatateur β 2-mimétique. Comme d'autres maladies chroniques, il existe des exacerbations, caractérisées par l'augmentation progressive des symptômes durant au moins deux jours et nécessitant une modification du traitement. L'objectif de cette revue générale est d'examiner les éléments retrouvés dans la littérature concernant l'association d'un TSPT et d'un asthme bronchique.

II - METHODE

A. Objectif

L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'étudier l'influence du TSPT sur l'asthme (développement d'un asthme ou aggravation d'un asthme préexistant au traumatisme).

B. Sélection des études

Une recherche sur Medline a été réalisée sur la période 1980 - 2018 en utilisant les mots-clés anglais suivants : « *PTSD* » ou « *post-traumatic stress disorder* » ou « *posttraumatic stress disorder* » et « *asthma* », avec les limites « Title/Abstract ». Les critères d'éligibilité étaient : articles en langues anglaise ou française ; études

transversales, cas-témoins ou longitudinales (rétrospectives ou prospectives) ; études analysant spécifiquement le TSPT et l'asthme. Ont été exclus les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français ; les études concernant les troubles mentaux d'une manière globale, sans analyse séparée du TSPT ; les études concernant les symptômes respiratoires d'une manière globale, sans analyse séparée de l'asthme ; études portant uniquement sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'extraction des données a permis d'identifier 141 citations. 59 publications ont été retenues après une première sélection, basée sur le titre et la lecture de l'abstract. La sélection finale basée sur une double lecture (MU et NG) des articles entiers a retenu 14 publications.

C. Données extraites

Les données extraites étaient : le type d'étude (transversale, cas-témoins, longitudinale : rétrospective ou prospective), l'effectif, l'âge, la population étudiée, les circonstances de l'évènement traumatique, l'existence ou non d'un asthme préexistant au traumatisme, le développement éventuel d'un asthme après le traumatisme et les principaux résultats (influence du TSPT sur les symptômes d'un asthme préexistant ou sur le développement d'un asthme à la suite du traumatisme).

III – RESULTATS

III – A. TSPT et développement d'un asthme (Tableau II)

Dans un travail [12] portant sur des jumeaux de sexe masculin ayant combattu pendant la guerre du Vietnam (période 1965-1975), la présence de symptômes de TSPT était associée à une augmentation significative du risque de développement d'un asthme ($p < 0,001$), après ajustement pour les facteurs sociodémographiques et les facteurs de santé physique et mentale. Les jumeaux ayant les scores de symptômes de TSPT les plus élevés avaient un risque 2,3 fois plus élevé (IC95% :

1,4-3,7) d'avoir un diagnostic d'asthme, comparativement à ceux ayant les scores les moins élevées. L'association entre symptômes de TSPT et asthme demeurait significative après ajustement pour les facteurs familiaux/génétiques, sociodémographiques et de santé physique et mentale. Dans l'enquête de Farfel et al. [10] réalisée 2 à 3 ans après les attaques du WTC, 67% des personnes exposées signalaient l'apparition de symptômes respiratoires, 3% d'entre eux mentionnaient le développement d'un asthme diagnostiqué par un médecin. Un travail [11], mené chez des adultes exposés aux attaques du WTC a montré que parmi les sujets n'ayant pas d'asthme en 2003-2004, 10,2% d'entre eux avaient développé un asthme lors de l'évaluation de 2006-2007. Le risque le plus élevé était observé chez les secouristes et les ouvriers ayant travaillé dans les décombres du WTC (20,5%). L'exposition intense aux nuages de poussière le jour des attaques, représentait le principal facteur de risque de développement d'un asthme. Dans une étude allemande [13], incluant 1772 adultes de la population générale de Poméranie, les sujets ayant un TSPT avaient un risque significativement plus élevé d'exacerbation d'asthme (OR = 8,8 ; IC95% : 2,4-32,5 ; $p < 0,001$), comparativement à ceux indemnes de ce trouble, après ajustement pour les facteurs sociodémographiques, le statut tabagique et les comorbidités psychiatriques (trouble panique, épisode dépressif). Dans cette étude, le VEMS et le rapport VEMS/CVF étaient plus bas chez les patients souffrant d'un TSPT, permettant d'écarter d'éventuels diagnostics différentiels de l'asthme. Une étude [14] a examiné l'association entre TSPT et asthme chez 71 437 sujets inclus dans le registre WTCHR entre septembre 2003 et novembre 2004. Comparativement aux sujets sans TSPT, ceux souffrant de ce trouble avaient un risque significativement augmenté de développer un asthme après les attaques du 11 septembre (OR = 1,65 ; IC95% : 1,44-1,89) après ajustement pour le sexe, l'ethnie, le

revenu, le statut tabagique, l'exposition aux poussières et les autres troubles psychologiques (anxiété et dépression). L'augmentation du risque était significatif tant chez les hommes (OR = 1,73 ; IC95% : 1,43- 2,10) que chez les femmes (OR = 1,58 ; IC95% : 1,31-1,91). L'asthme peut survenir plusieurs années après le TSPT. Dans l'étude de Alonso et al. [15], menée chez 52 095 adultes de la population générale de 19 pays, il était retrouvé, après ajustement pour les comorbidités psychiatriques, une association entre TSPT et développement de l'asthme diagnostiqué par un médecin (OR = 1,5 ; IC95% : 1,1-1,9). L'association était plus forte lorsque le TSPT était survenu avant l'âge de 21 ans. De la Hoz et al. [16] ont évalué, 5 ans après les attaques du 11 septembre, une cohorte de 11 481 personnes ayant travaillé dans les décombres du WTC. Chez les 3 757 sujets n'ayant jamais fumé, la présence d'un TSPT à la visite d'inclusion était associée au développement d'un asthme au cours des 5 années du suivi (OR = 2,41 ; IC95% : 1,85-3,13). Il est important de souligner que cette étude a utilisé comme définition de l'asthme la réponse aux bronchodilatateurs, permettant d'éliminer d'autres diagnostics pouvant simuler un asthme. Enfin, Cone et al. [17] ont montré chez des ouvriers ayant travaillé dans les débris du WTC, une incidence de l'asthme de 5,4% au cours des 4 années ayant suivi les attaques ainsi qu'une association entre TSPT et développement de l'asthme au cours de cette période (OR = 2,5 ; IC95% : 1,4-4,5).

III- B. TSPT et aggravation d'un asthme déjà connu (tableau III)

Si le TSPT semble être un facteur jouant un rôle dans la survenu d'asthme, il peut également impacter la sévérité d'un asthme déjà diagnostiqué. Une enquête [18] réalisée 6 à 9 mois après les attaques du WTC, auprès de 2755 adultes de la ville de New York, montrait que la présence d'un TSPT était un facteur prédictif d'aggravation des symptômes d'asthme (OR = 3,4 ; IC95% : 1,2-9,4), de recours au

service des urgences pour une exacerbation d'asthme (OR = 6,6 ; IC95% : 1,6-28,0) et de visite non programmée chez le médecin traitant pour un asthme (OR = 3,6 ; IC95% : 1,1-11,5). Le travail de Vanderbilt et al. [19] concernait 24 enfants (âge moyen de 11 ans) ayant un asthme sévère diagnostiqué par un médecin (33% avaient été hospitalisés pour asthme au cours des 12 derniers mois). Vingt-cinq pourcent d'entre eux présentait un TSPT selon les critères du DSM-IV. Le TSPT était significativement associé à la sévérité de l'asthme, à une moins bonne qualité de vie et à un recours aux soins plus fréquent. Dans le travail réalisé chez 405 sujets ayant survécu à l'ouragan Katrina de 2005 [20], 12,1% des sujets avaient un asthme diagnostiqué avant la catastrophe. Il était observé que l'augmentation du nombre des symptômes du TSPT était associée à un doublement du risque de crises d'asthme survenues après cette catastrophe (OR = 2,25 ; IC95% : 1,22- 4,16). Mindlis et al. [21] ont étudié une cohorte de 181 secouristes et ouvriers du WTC ayant un asthme diagnostiqué avant le 11 septembre. Parmi eux, 28% avaient un TSPT. Les patients asthmatiques ayant un TSPT avaient un moins bon contrôle de l'asthme, des taux plus élevés de recours aux soins (visites au service des urgences et/ou hospitalisation) et une moins bonne qualité de vie liée à l'asthme que ceux sans TSPT. Enfin, une étude récente [22] évaluait les taux d'hospitalisation pour asthme entre le 11 septembre 2001 et le 31 décembre 2010 chez 11 471 habitants de la ville de New-York ayant été exposés aux attaques du WTC. 406 patients (3,5%) avaient un taux d'hospitalisation pour asthme ≥ 1 au cours de la période d'étude. Parmi les 6319 sujets ayant un asthme diagnostiqué avant le 11 septembre, ceux ayant un TSPT avaient un taux d'hospitalisation pour asthme significativement plus élevé (RR = 2,5 ; IC95% : 1,4-4,1), comparativement aux patients sans TSPT. Le taux d'hospitalisation pour asthme était également significativement plus élevé chez les

patients rapportant avoir du reflux gastro-œsophagien (RR = 2,1 ; IC95% : 1,3-3,2). Dans cette étude, l'exposition aux nuages de poussières du WTC n'était pas significativement associée à une hospitalisation pour asthme.

III – C. Etudes comparant des sujets asthmatiques connus et non connus

Dans une étude récente [23] conduite chez des personnes déplacées vivant dans un camp de réfugiés en Syrie, la prévalence de l'asthme était de 8,5%. Dans le groupe de sujets n'ayant pas d'asthme diagnostiqué antérieurement, 44,2% des personnes signalaient des épisodes de sifflements thoraciques, de toux nocturne et de dyspnée nocturne, symptômes en faveur d'une exacerbation d'asthme non diagnostiquée. Les symptômes de TSPT était plus fréquents chez les sujets ayant un asthme non diagnostiqué que chez ceux ayant un asthme déjà connu (35,1% vs. 15,7% ; $p < 0,05$). L'anxiété liée à des symptômes respiratoires inexplicables en raison de l'absence d'asthme connu pourrait représenter un facteur aggravant des symptômes de TSPT.

IV - DISCUSSION

IV - A - Limites de cette revue générale.

La technique de recueil de la littérature a reposé sur le moteur de recherche le plus efficace (Medline) mais qui surreprésente les publications en langue anglaise. Il paraît toutefois légitime de penser que le biais de publication ainsi constitué est d'ampleur limitée, compte tenu du sujet traité. Notre recherche portait sur la période 1980 - 2018 et seuls les articles en langues anglaise ou française, les études transversales, cas-témoin et longitudinales (rétrospectives ou prospectives) concernant l'influence d'un TSPT sur le développement d'un asthme ou l'aggravation d'un asthme préexistant au traumatisme concernant 14 études étaient sélectionnées. Il n'a pas été effectué de recherche dans la littérature « grise ».

IV - B. Difficultés diagnostiques de l'asthme

Dans beaucoup d'études, le diagnostic d'asthme est basé uniquement sur un questionnaire dans lequel le patient a répondu « oui » à la question « Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez fait de l'asthme ». Mais le diagnostic d'asthme est normalement porté par un médecin. On connaît les difficultés du diagnostic différentiel de l'asthme, en particulier en présence de troubles anxieux associés à des symptômes obstructifs bronchiques. associés à des troubles anxieux. L'obstruction bronchique peut être documentée par l'existence de sibilances à l'auscultation, surtout par un trouble ventilatoire obstructif, défini par un rapport VEMS/CVF < 0.7 (ou 70%), réversible après inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action type β 2-mimétique: avec amélioration du VEMS de plus de 200 ml par rapport à la valeur initiale et de plus de 12% par rapport à la valeur initiale.

La dyspnée devient un stimulus anxiogène et un stress qui peut perpétuer le processus. Dans la majorité des études de cette revue générale, menées par interview téléphonique ou par e-mail, le sujet interrogé déclarait qu'un asthme avait été diagnostiqué par un médecin, sans que les données d'éventuelles explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) soient disponibles. Cependant, si la confirmation par une EFR, avec obstruction retrouvant un syndrome obstructif réversible après test aux bêta-2-mimétiques, était requise nécessaire, le nombre d'études analysables serait très faible. Cela représente donc une limite importante à signaler. Les diagnostics différentiels de l'asthme sont présentés dans le tableau IV et la figure 1 [24]. Il est important de rappeler que toute maladie d'expression respiratoire peut venir s'associer à de l'asthme. Dans cette liste, deux entités doivent toujours être discutées :

- le syndrome de dysfonction des cordes vocales (DCV), ~~qui peut s'associer à l'asthme, ou du syndrome d'hyperventilation chronique~~ dont le diagnostic est d'autant plus difficile que les manifestations peuvent être spectaculaires, prenant parfois la forme d'une insuffisance respiratoire aiguë, ~~imposant des gestes d'urgence~~ ~~imposant à tort des gestes d'urgence~~.

Le diagnostic est affirmé par la visualisation de l'adduction des cordes vocales, en laryngoscopie directe. ~~Il peut s'associer à un asthme authentique.~~

- le syndrome d'hyperventilation (SHV): caractérisé par une variété de signes somatiques, affectant plusieurs systèmes, induit par une hyperventilation inappropriée. Au cours du SHV, l'angoisse peut-être majeure. A la phase aiguë, le diagnostic est, en général, assez délicat ; il est plus évident si l'auscultation pulmonaire est normale. ~~D'autre part,~~ De nombreux symptômes extra-respiratoires (douleurs thoraciques atypiques, palpitations, agitation, anxiété, vertiges, sensation de malaise, paresthésies, sensation de perte de connaissance, syncope, crise épileptique, voire sensation de dépersonnalisation, hallucinations visuelles) sont associés aux symptômes respiratoires [25]. L'aide éventuelle du questionnaire de Nijmegen [26] permet de les repérer. L'obstruction bronchique est souvent moins importante que ne laisse supposer l'importance des symptômes cliniques. ~~Ces deux diagnostics (DCV et SHV) sont aussi observés chez des patients, en l'absence de tout asthme. L'importance des mesures du souffle à la recherche d'une obstruction bronchique, réversible après β 2-mimétique, voir un suivi avec mesures répétées du débit de pointe (DEP), à l'aide d'un débitmètre de pointe, documente la présence d'une obstruction réversible, nécessaire au diagnostic d'asthme.~~

IV - C - Importance des facteurs confondants

Au cours des études sur la relation entre le TSPT et l'asthme, il est important d'examiner les résultats après ajustement pour les facteurs confondants, notamment le tabagisme et l'exposition aux poussières (notamment dans les études consécutives aux attaques du WTC).

IV – C – 1. TSPT et tabagisme

Comparativement à celle de la population générale, la prévalence du tabagisme est plus élevée chez les patients ayant un TSPT, variant de 34% à 86% selon les études, et le plus souvent supérieure à 50% [27]. Une étude [28] portant sur le tabagisme des habitants de New York à la suite des attaques terroristes du WTC a montré que 5 à 8 semaines après les attaques, 24% des sujets ayant un TSPT en rapport avec les attentats avaient augmenté leur consommation de tabac (*versus* 6% des sujets sans TSPT).

IV – C – 2. TSPT et exposition aux poussières

Les attaques terroristes du 11 septembre 2001 ont exposé des milliers de personnes à des concentrations élevées de poussières provenant de nombreux matériaux dangereux, à l'origine d'une augmentation de l'incidence de l'asthme et de symptômes respiratoires. Stellman et al. [29] ont suivi pendant 4 ans des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans exposés aux attaques du WTC. A la fin de l'étude, 14,4% d'entre eux décrivaient la présence de symptômes respiratoires évoquant une hyperréactivité bronchique (sifflements thoraciques ou association d'une toux et d'une dyspnée) au cours des 12 derniers mois. Parmi eux, 73,9% avaient déjà un diagnostic d'asthme. Parmi les enfants âgés de 5 à 10 ans, les symptômes respiratoires étaient 2 fois plus fréquents chez ceux qui avaient été exposés aux nuages de poussières (OR = 2,2 ; IC95% : 1,2-3,9), comparativement à ceux non exposés. Parmi les adolescents âgés de 11 à 17 ans, les symptômes respiratoires

étaient également 2 fois plus fréquents en cas d'exposition aux nuages de poussières, comparativement à ceux non exposés (24,8% vs. 11,5%) mais l'association n'était pas significative en analyse multivariée (OR = 1.7 ; IC95% : 0,9-3,2). Enfin, dans une étude récente [30] incluant 8701 personnes sans antécédents respiratoires ou psychologiques avant les attaques du WTC et suivies pendant au moins 11 années après les attaques du WTC, l'asthme était significativement associé à l'exposition aux nuages de poussières (HR = 1,3 ; IC95% : 1,0-1,6). Certaines études [13, 21] retrouvent effectivement, une obstruction bronchique, chez ces patients, qui présentent non seulement un TSPT, mais aussi des atteintes bronchiques secondaires à l'inhalation de poussières dans le contexte des attentats du WTC ("Asthme induits par les agents irritants" [AAI]). Les AAI ont déjà été décrits par De Blay et al. [31]. Dans un contexte professionnel, ces AAI font l'objet d'une mise au point dans le « *position paper* » de l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) publié par Vandenplas et al. [32] et dans un travail récent de Dewitte [33]. Outre le TSPT, certains travailleurs, ayant participé aux activités de secours, après les attentats du 11 septembre 2001 contre le WTC, présentent 5 à 6 ans après l'exposition, un risque accru d'asthme, parfois apparu dès les premiers mois après l'attaque. La plupart des cas publiés seraient liés à l'inhalation massive d'irritants broncho-pulmonaires, entraînant des symptômes parfois sévères nécessitant une admission dans le service des urgences ou une hospitalisation. L'inhalation de niveaux élevés d'un mélange complexe de poussières alcalines et de produits de combustion, après une exposition aiguë qui n'a pas provoqué initialement des symptômes respiratoires graves, peut provoquer le développement insidieux d'une gêne respiratoire obstructive quelques jours à quelques mois après l'exposition massive aux poussières [34-36].

IV - D - Symptômes respiratoires et TSPT.

Plusieurs études réalisées à la suite des attaques contre le WTC ont retrouvé une association significative entre TSPT et symptômes respiratoires après ajustement pour les facteurs sociodémographiques et l'exposition aux poussières. Dans un travail [37] mené chez des sauveteurs et ouvriers du WTC, il existait une corrélation modérée mais significative ($r = 0,27$) entre TSPT et symptômes respiratoires diagnostiqués par un médecin (toux, dyspnée, sifflements thoraciques, sensation d'oppression thoracique, intolérance à l'exercice et hémoptysies). Une étude [38] réalisée 5 à 6 ans après les attaques du WTC chez des personnes ayant été exposées aux attaques, celles présentant des symptômes respiratoires avaient un risque 4 fois plus élevé de souffrir de TSPT et celles souffrant de TSPT avaient un risque également 4 fois plus élevé de présenter des symptômes respiratoires. Dans une enquête [39] réalisée auprès de 14 388 personnes ayant survécu aux attaques du WTC, celles ayant à la fois un TSPT et des symptômes respiratoires avaient deux fois plus de risque d'avoir une dyspnée fréquente que celles ayant des symptômes respiratoires sans TSPT associé. Dans l'étude prospective de Kotov et al. [40], incluant 18 896 personnes exposées aux attaques du WTC, le risque d'apparition de symptômes respiratoires était 2 fois plus élevé chez les participants souffrant d'un TSPT. Une étude prospective islandaise [41] a suivi pendant 3 à 4 ans des habitants de régions proches du volcan Eyjafjallajökull, qui fit éruption au printemps 2010. A la fin du suivi (2013), comparativement aux sujets non exposés, les sujets fortement exposés à l'éruption ayant un TSPT avaient une prévalence plus élevée de symptômes respiratoires, notamment des sifflements thoraciques en dehors d'un rhume (OR = 2,35 ; IC95% : 1,27- 4,47). Enfin, dans l'enquête de Waszczuk et al. [42] incluant 452 personnes exposées aux attentats du WTC, l'association entre

TSPT et symptômes respiratoires était expliquée par un sommeil de mauvaise qualité, un faible niveau d'activité physique et l'existence de facteurs de stress quotidiens.

IV – E. Asthme et troubles psychiatriques

La présence de troubles psychiatriques multiples est plus courante qu'il n'y paraît et il est important de noter que le TSPT est l'un des troubles les plus comorbides. A titre d'exemple, une étude menée sur un échantillon de 5877 participants a montré que 79% des femmes et 88,3% des hommes présentant un TSPT au cours de leur vie présentaient également au moins un autre trouble psychiatrique [8]. De plus, près d'un patient sur 2 présenterait conjointement un TSPT et un épisode dépressif majeur [8]. Bien que le lien entre asthme et troubles psychiatriques ne soit encore que peu étudié, il a également été suggéré que la présence d'asthme augmenterait la probabilité de développer un trouble psychiatrique de type trouble anxieux et/ou de TSPT [12]. Ainsi, une étude menée chez des soldats de l'armée israélienne [43] a comparé la prévalence des troubles psychiatriques parmi les sujets asthmatiques et non asthmatiques. Le diagnostic d'asthme reposait sur les données cliniques et spirométriques et celui de trouble psychiatrique sur les données d'un examen psychiatrique. L'asthme était associé à une augmentation du risque de troubles psychiatriques (OR = 1,20 ; IC95% : 1,15-1,26) et notamment de troubles anxio-dépressifs (OR = 1,31 ; IC95% : 1,19-1,46). Morales-Raveendran et al. [44] ont étudié les facteurs favorisant les exacerbations d'asthme chez 372 sauveteurs et ouvriers du WTC souffrant d'un asthme. Ceux ayant des troubles psychiatriques, dont le TSPT, déclaraient plus de facteurs favorisant les exacerbations d'asthme, notamment la pollution et les allergènes. Enfin, une étude [45] a porté sur les facteurs de risque de mauvais contrôle de l'asthme diagnostiqué par un médecin

chez des secouristes, ouvriers et habitants de la ville de New-York directement exposés aux attaques du WTC. A la fin des 8 années du suivi, l'asthme était mal contrôlé chez 33,7% des patients et très mal contrôlé chez 34,6% d'entre eux. Après ajustement pour les facteurs de confusion, il était noté une relation dose-réponse entre le nombre de troubles psychiatriques et le mauvais contrôle de l'asthme. Comparativement aux participants n'ayant pas de trouble psychologique, ceux ayant un seul trouble psychologique avaient 2 fois plus de risque d'avoir un diagnostic asthme mal contrôlé (OR = 2,00 ; IC95% : 1,43-2,78) et 2,5 fois plus de risque d'avoir un diagnostic d'asthme très mal contrôlé (OR = 2,5 ; IC95% : 1,94- 3,92). Ceux ayant trois troubles psychologiques avaient 5 fois plus de risque d'avoir un diagnostic d'asthme mal contrôlé (OR = 5,54 ; IC95% : 3,67 - 8,37) et 13 fois plus de risque d'avoir un diagnostic d'asthme très mal contrôlé (OR = 13,23 ; IC95% : 8,76 -19,98).

IV- F – Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques intervenant dans le rôle du stress et du TSPT sur le développement ou l'aggravation de l'asthme sont imparfaitement connus. Ils sont probablement multifactoriels, faisant intervenir le système nerveux, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, les processus inflammatoires et le système immunitaire. De nombreux neurotransmetteurs et neuropeptide cérébraux interviennent dans la physiopathologie de ce trouble. Les modèles animaux et les études du TSPT chez l'homme suggèrent l'existence d'une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [46] ainsi qu'une hyperactivité du système nerveux sympathique, ayant comme conséquence une augmentation de la libération d'adrénaline et de noradrénaline [47]. D'autre part, l'anxiété et le stress diminuent les fonctions immunitaires, favorisant les infections virales et bactériennes et les exacerbations d'asthme [48].

IV – F – 1. Sensibilité à l'anxiété associée aux symptômes respiratoires et au TSPT
Mahaffey et al. [49] ont montré chez 135 fumeurs quotidiens exposés aux attaques du WTC que la sensibilité à l'anxiété pouvait expliquer en partie les symptômes respiratoires chez les sujets souffrant de TSPT.

IV – F – 2. Système nerveux autonome et inflammation

Blechert et al. [50] ont étudié 23 patients souffrant de TSPT et 32 sujets témoins. Comparativement aux sujets témoins, ceux ayant un TSPT avaient une diminution de l'activité parasympathique et une augmentation de l'activité sympathique, avec augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Dennis et al. [51] ont montré, chez 85 patients souffrant de TSPT, une diminution de l'activité parasympathique et une augmentation des phénomènes inflammatoires. Il existait une association entre la sévérité des symptômes du TSPT et l'augmentation de l'inflammation ($\beta = 0,18$; $p = 0,02$).

IV – F – 3. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

La revue générale de Heim et al. [52] souligne que le phénomène d'hypocortisolisme, lié à une hypoactivité des glandes surrénales, a été décrit chez des patients ayant vécu une expérience traumatisante et ayant ensuite développé un TSPT. L'hypocortisolisme a également été décrit chez des patients souffrant de pathologies somatiques diverses, ayant un lien avec le stress (syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, polyarthrite rhumatoïde et asthme). Le phénomène d'hypocortisolisme serait expliqué par un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ainsi, un hypocortisolisme persistant chez des patients souffrant de stress chronique, dont le TSPT, augmenterait la vulnérabilité au développement de pathologies somatiques, dont l'asthme. La revue générale de Gupta [53] souligne que le TSPT peut être associé à de nombreuses pathologies

somatiques : cardiovasculaires, respiratoires, musculosquelettiques, neurologiques, gastrointestinales, diabète, douleurs chroniques, troubles du sommeil, maladies immunitaires. Le TSPT est associé à une instabilité limbique et à une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien et de l'axe sympatho-médullosurrénalien, qui affectent les fonctions neuroendocrines et immunitaires et ont des effets sur le système nerveux central à l'origine de symptômes d'apparence neurobiologiques et de troubles de la régulation veille-sommeil.

IV – F – 4. Facteurs génétiques

Chen et al. [54] ont montré que des variations épigénétiques ou génétiques du gène codant pour le récepteur pour le **polypeptide 1 activant** l'adénylate-cyclase (ADCYAP1R1) étaient associées à une augmentation du risque d'asthme chez des enfants portoricains âgés de 6 à 14 ans (OR = 1,3 ; IC95% : 1,02-1,67; p = 0,03). Rosenberg et al. [55] ont proposé une revue des mécanismes expliquant les liens entre le stress psychosocial chronique et l'asthme. Parmi ces mécanismes figurent des facteurs génétiques dont des modifications de la méthylation et de l'expression des gènes qui régulent les réponses au stress (réponses comportementales, neuroendocrines, immunologiques et du système nerveux autonome). Les auteurs suggèrent l'existence de gènes de susceptibilité qui prédisposent les sujets jeunes souffrant de stress chronique à la fois au risque de TSPT et à celui de l'asthme. La figure 1 résume les principaux mécanismes physiopathologiques **de l'asthme associé au stress psychosocial**.

IV - G. Traitement du TSPT.

Le TSPT étant également un facteur pouvant favoriser le développement d'un asthme jusqu'alors non diagnostiqué, il semble important pour les professionnels travaillant dans le champ du trauma de rester attentifs aux symptômes somatiques.

Outre le dépistage, la prise en charge du TSPT est également un enjeu de santé publique. Si l'efficacité de la pharmacothérapie est aujourd'hui reconnue [56], la psychothérapie est largement recommandée [57, 58]. Parmi les différentes approches psychothérapeutiques, les Thérapies Comportementales et Cognitives ont démontré leur efficacité [59]. L'Exposition Prolongée (EP), technique comportementale issue des TCC, est aujourd'hui largement utilisée pour traiter le TSPT et ce, quel que soit le traumatisme [60]. Ce protocole thérapeutique est généralement proposé sous forme de programme de 9 à 12 séances de 90 minutes [57]. Il consiste tout d'abord en l'apprentissage de techniques de respiration visant à gérer l'anxiété couplées à des séances de psychoéducation permettant au patient de mieux comprendre son trouble. Sont ensuite mises en place des séances basées sur 2 types d'expositions. Le premier est l'exposition en imagination lors de laquelle le patient est invité en thérapie à décrire en détail l'évènement traumatique. Le patient est enregistré afin de pouvoir réécouter les bandes sons entre les séances. Le second est l'exposition « in vivo ». Entre les séances, le patient est amené à se confronter réellement à des stimuli liés à l'évènement traumatique (ex : personnes, lieux) selon un agenda **prédéfini** avec le thérapeute [57].

V – CONCLUSION

Le diagnostic d'asthme doit être authentifié par la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire, mettant en évidence d'un trouble obstructif (VEMS/CVF < 70%), réversible sous β 2-mimétique, ou la présence d'une hyperréactivité bronchique au test à la métacholine. Les diagnostics différentiels, en particulier la DCV et le SHV seront systématiquement recherchés; puis la prise en charge prendra en compte les facteurs environnementaux et les autres facteurs déclencheurs (Figure 1). Si-Dans cette situation, le lien entre asthme et trouble psychiatriques est aujourd'hui reconnu,

la majorité des études se sont focalisées sur les troubles dépressifs et anxieux [61]; cependant, bien que moins investigué, le lien entre TSPT et asthme a été retrouvé. En effet, un TSPT peut favoriser le développement d'un asthme ou aggraver un asthme préexistant. L'apparition de l'asthme ou l'aggravation d'un asthme déjà connu peut survenir immédiatement après un traumatisme ou au cours des mois ou années suivantes. Au cours du bilan étiologique d'un sujet asthmatique, parmi les nombreuses comorbidités, il est donc important, surtout si l'asthme reste mal contrôlé, de rechercher systématiquement un traumatisme psychologique et notamment un TSPT survenu récemment ou plusieurs années auparavant. La passation de brefs questionnaires d'auto-évaluation (tels que *l'Impact of Event Scale Revised* [62, 63] ou la *PTSD Checklist for DSM-5* [64, 65] lors de prise en charge de patients asthmatiques pourrait permettre un dépistage systématique d'antécédents traumatiques. Le TSPT étant également un facteur pouvant favoriser le développement d'un asthme jusqu'alors non diagnostiqué, il semble important pour les professionnels travaillant dans le champ du trauma de rester attentifs aux symptômes somatiques. De même, les études suggèrent chez les patients atteints de TSPT, le risque potentiel accru d'asthme, à rechercher systématiquement. Que le traitement du TSPT prévienne ou aide à traiter l'asthme reste mal connu, mais mériterait d'être examiné dans des études futures [66]. **A côté du TSPT, la prise en charge de l'asthme, maladie multifactorielle, se doit d'être complète, visant l'ensemble des facteurs environnementaux et aggravants, pour obtenir un contrôle optimal, pour prévenir les exacerbations grâce au traitement de fond adapté par paliers, selon les recommandations GINA [67].**

Conflit d'intérêt : aucun

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-5TM), Washington: APA; 2013.
2. Benjet C, Bromet E, Karam EG, Kessler RC, McLaughlin K.A, Ruscio AM, et al. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychol Med* 2015; 1-17
3. Husky M, Lépine JP, Gasquet I, Kovess-Masfety V. Exposure to Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in France: Results from the WMH Survey. *J Trauma Stress* 2015; 28: 275-282
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatr Scand* 2004; 109(s420): 21-27.
5. Darves-Bornoz JM, Alonso J, de Girolamo G, Graaf RD, Haro JM, Kovess-Masfety, et al. Main traumatic events in Europe: PTSD in the European study of the epidemiology of mental disorders survey. *J Trauma Stress* 2008; 21:455-462.
6. Frueh BC, Grubaugh AL, Yeager DE, Magruder KM. Delayed-onset post-traumatic stress disorder among war veterans in primary care clinics. *Br J Psychiatry* 2009;194:515-20.
7. Smith NB, Sippel LM, Presseau C, Rozek D, Mota N, Gordon C, et al. Locus of control in US combat veterans: Unique associations with posttraumatic stress disorder 5-factor model symptom clusters. *Psychiatry Res* 2018;268:152-56.

8. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
9. Vaiva G, Jehel L, Cottencin O, Ducrocq F, Duchet C, Omnes C, et al. Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *L'Encéphale* 2008; 34: 577-583.
10. Farfel M, DiGrande L, Brackbill R, Prann A, Cone J, Friedman S, et al. An overview of 9/11 experiences and respiratory and mental health conditions among World Trade Center Health Registry enrollees. *J Urban Health* 2008; 85:880-909.
11. Brackbill RM, Hadler JL, DiGrande L, Ekenga CC, Farfel MR, Friedman S, et al. Asthma and posttraumatic stress symptoms 5 to 6 years following exposure to the World Trade Center terrorist attack. *JAMA* 2009;302:502-16.
12. Goodwin RD, Fischer ME, Goldberg J. A twin study of post-traumatic stress disorder symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 :983-7.
13. Spitzer C, Koch B, Grabe HJ, Ewert R, Barnow S, Felix SB, et al. Association of airflow limitation with trauma exposure and post-traumatic stress disorder. *Eur Respir J* 2011;37(5):1068-75.
14. Shiratori Y, Samuelson KW. Relationship between posttraumatic stress disorder and asthma among New York area residents exposed to the World Trade Center disaster. *J Psychosom Res* 2012;73:122-5.
15. Alonso J, de Jonge P, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, et al. Association between mental disorders and subsequent adult onset asthma. *J Psychiatr Res*. 2014;59:179-88.

16. de la Hoz RE, Jeon Y, Miller GE, Wisnivesky JP, Celedon JC. Post-traumatic Stress Disorder, Bronchodilator Response, and Incident Asthma in World Trade Center Rescue and Recovery Workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1383-1391.
17. Cone JE, Osahan S, Ekenge CC, Miller-Archie SA, Stellman SD, Fairclough M, et al. Asthma among Staten Island fresh kills landfill and barge workers following the September 11, 2001 World Trade Center terrorist attacks. *Am J Ind Med* 2016;59:795-804.
18. Fagan J, Galea S, Ahern J, Bonner S, Vlahov D. Relationship of self-reported asthma severity and urgent health care utilization to psychological sequelae of the September 11, 2001 terrorist attacks on the World Trade Center among New York City area residents. *Psychosom Med* 2003;65(6):993-6.
19. Vanderbilt D, Young R, MacDonald HZ, Grant-Knight W, Saxe G, Zuckerman B. Asthma severity and PTSD symptoms among inner city children: a pilot study. *J Trauma Dissociation* 2008;9:191-207.
20. Arcaya MC, Lowe SR, Rhodes JE, Waters MC, Subramanian SV. Association of PTSD symptoms with asthma attacks among hurricane Katrina survivors. *J Trauma Stress* 2014;27:725-9.
21. Mindlis I, Morales-Raveendran E, Goodman E, Xu K, Vila-Castelar C, Keller K, et al. Post-traumatic stress disorder dimensions and asthma morbidity in World Trade Center rescue and recovery workers. *J Asthma* 2017;54:723-731.
22. Miller-Archie SA, Jordan HT, Alper H, Wisnivesky JP, Cone JE, Friedman SM, et al. Hospitalizations for asthma among adults exposed to the September 11, 2001 World Trade Center terrorist attack. *J Asthma* 2018;55:354-363.

23. Mohammad Y, Rafea S, Latifeh Y, Khaddam A, Sawaf B, Zakaria MI, et al. Uncontrolled and under-diagnosed asthma in a Damascus shelter during the Syrian crisis. *J Thorac Dis* 2017;9:3415-3424.
24. Justet A, Taillé C. Asthme (en dehors de l'asthme aigu). *EMC - Traité de Médecine Akos* 2016;11(4):1-9 [Article 6-0905].
25. Sauty A, Prosper M. Le syndrome d'hyperventilation. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 2500-5.
26. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire--NQ. *J Asthma*. 2014;51:839-46.
27. Hapke U, Schumann A, Rumpf HJ, John U, Konerding U, Meyer C. Association of smoking and nicotine dependence with trauma and posttraumatic stress disorder in a general population sample. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:843-6.
28. Vlahov D, Galea S, Ahern J, Resnick H, Boscarino JA, Gold J, et al. Consumption of cigarettes, alcohol, and marijuana among New York City residents six months after the September 11 terrorist attacks. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2004;30:385-407.
29. Stellman SD, Thomas PA, S Osahan S, Brackbill RM, Farfel MR. Respiratory health of 985 children exposed to the World Trade Center disaster: report on world trade center health registry wave 2 follow-up, 2007-2008. *J Asthma* 2013;50:354-63.

30. Alper HE, Yu S, Stellman SD, Brackbill RM. Injury, intense dust exposure, and chronic disease among survivors of the World Trade Center terrorist attacks of September 11, 2001. *Inj Epidemiol* 2017;4:17.
31. De Blay F. Asthme professionnel induit par les irritants. *Revue française d'allergologie* 2011; 51: 315-317.
32. Vandenas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014;69:1141-53.
33. Dewitte JD. Les asthmes professionnels en France et le syndrome de Brooks. *Bull. Acad. Natle. Med.* 2017; 201: 1137-48.
34. Prezant DJ, Weiden M, Banauch GI, McGuinness G, Rom WN, Aldrich TK, et al. Cough and bronchial responsiveness in firefighters at the World Trade Center site. *N Engl J Med* 2002;347:806-15.
35. Banauch GI, Alleyne D, Sanchez R, Olender K, Cohen HW, Weiden M, et al. Persistent hyperreactivity and reactive airway dysfunction in firefighters at the World Trade Center. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:54-62.
36. Nemery B. Reactive fallout of World Trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:2-3.
37. Luft BJ, Schechter C, Kotov R, Broihier J, Reissman D, Guerrera K, et al. Exposure, probable PTSD and lower respiratory illness among World Trade Center rescue, recovery and clean-up workers. *Psychol Med* 2012;42:1069-79.
38. Nair HP, Ekenga CC, Cone JE, Brackbill RM, Farfel MR, Stellman SD. Co-occurring lower respiratory symptoms and posttraumatic stress disorder 5 to 6

- years after the World Trade Center terrorist attack. *Am J Public Health* 2012;102:1964-73.
39. Friedman SM, Farfel MR, Maslow CB, Cone JE, Brackbill RM, Stellman SD. Comorbid persistent lower respiratory symptoms and posttraumatic stress disorder 5-6 years post-9/11 in responders enrolled in the World Trade Center Health Registry. *Am J Ind Med* 2013;56:1251-61.
40. Kotov R, Bromet EJ, Schechter C, Broihier J, Feder A, Friedman-Jimenez G, et al. Posttraumatic stress disorder and the risk of respiratory problems in World Trade Center responders: longitudinal test of a pathway. *Psychosom Med*. 2015;77:438-48.
41. Hlodversdottir H, Petursdottir G, Carlsen HK, Gislason T, Hauksdottir A. Long-term health effects of the Eyjafjallajökull volcanic eruption: a prospective cohort study in 2010 and 2013. *BMJ Open* 2016 Sep 8;6(9):e011444.
42. Waszczuk MA, Ruggero C, Li K, Luft BJ, Kotov R. The role of modifiable health-related behaviors in the association between PTSD and respiratory illness. *Behav Res Ther* 2018 Nov 1. pii: S0005-7967(18)30171-2. doi: 10.1016/j.brat.2018.10.018. [Epub ahead of print]
43. Lev-Tzion R, Friedman T, Shochat T, Gazala E, Wohl Y. Asthma and psychiatric disorders in male army recruits and soldiers. *Isr Med Assoc J* 2007;9:361-4.
44. Morales-Raveendran E, Goodman E, West E, Cone JE, Katz C, Weiss J, et al. Associations between asthma trigger reports, mental health conditions, and asthma morbidity among world trade center rescue and recovery workers. *J Asthma* 2018;24:1-8.

45. Jordan HT, Stellman SD, Reibman J, Farfel MR, Brackbill RM, Friedman SM, et al. Factors associated with poor control of 9/11-related asthma 10-11 years after the 2001 World Trade Center terrorist attacks. *J Asthma* 2015;52:630-7.
46. Sautter FJ, Bissette G, Wiley J, Manguno-Mire G, Schoenbachler B, Myers L, et al. Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003;54:1382-8.
47. Southwick SM, Paige S, Morgan CA 3rd, Bremner JD, Krystal JH, Charney DS. Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999;4(4):242-8.
48. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003;24:444-8.
49. Mahaffey BL, Gonzalez A, Farris SG, Zvolensky MJ, Bromet EJ, Luft BJ, et al. Understanding the Connection Between Posttraumatic Stress Symptoms and Respiratory Problems: Contributions of Anxiety Sensitivity. *J Trauma Stress* 2017;30:71-79.
50. Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med* 2007;69:935-43.
51. Dennis PA, Weinberg JB, Calhoun PS, Watkins LL, Sherwood A, Dennis MF, et al. An investigation of vago-regulatory and health-behavior accounts for increased inflammation in posttraumatic stress disorder. *J Psychosom Res* 2016;83:33-9.

52. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:1-35.
53. Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:86-99.
54. Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, Han YY, Schmitz C, Cressley A, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:584-8.
55. Rosenberg SL, Miller GE, Brehm JM, Celedon JC. Stress and asthma: novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1009-15.
56. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD002795.
57. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, Cohen JA. Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies. New York, NY: The Guilford Press; 2008.
58. Penava SJ, Otto MW, Pollack MH, Rosenbaum JF. Current status of pharmacotherapy for PTSD : an effect size analysis of controlled studies. *Depress Anxiety* 1996-1997 ;4:240-2.
59. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) (p. 16). New York, NY: Wiley; 2007. p.16.
60. Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. (2010). A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev* 2010 ;30 (Suppl.6) : 635-641.

61. Hutter N, Knecht A, Baumeister H. Health care costs in persons with asthma and comorbid mental disorders: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:443-53.
62. Brunet A, St-Hilaire A, Jehel L, King S. Validation of a French version of the Impact of Event Scale-Revised. *Can J Psychiatry* 2005; 48(Suppl. 1):56-61.
63. Weiss DS, Marmar CR. The impact of event scale revised. In: Wilson JP, Keane TM, editors. *Assessing psychological trauma and PTSD. A practitioner's handbook*. New York, NY: The Guilford Press; 1996. p. 399-411.
64. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT., Witte TK, Domino JL. The posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *J Trauma Stress* 2015; 28 :489-498.
65. Ashbaugh AR, Houle-Johnson S, Herbert C, El-Hage W, Brune, A. Psychometric validation of the English and French versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). *PLoS one* 2016; 11:e0161645.
66. Yonas MA, Lange NE, Celedon JC. Psychosocial stress and asthma morbidity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:202-10.
67. Mahay G, Le Brun M, Taillé C. Les exacerbations d'asthme chez l'adulte : prévenir et guérir. *Presse Med.* 2019 Jan 18. pii: S0755-4982(18)30483-4.

Tableau I. Principaux critères du trouble de stress post-traumatique (TSPT) selon le DSM-5 [1].

<p>A – Exposition à la mort, à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles</p> <p>1 – Exposition directe à l'évènement traumatique [ET]</p> <p>2 – Témoin direct (d'un ET survenu à d'autres personnes)</p> <p>3 – Annonce d'un évènement accidentel ou violent survenu à un proche (famille, ami)</p> <p>4 – Exposition répétée ou extrême à des situations aversives (ex : soignants, secouristes, policiers)</p>
<p>B – Présence d'au moins un symptôme envahissant associé à un ET et ayant débuté après cet ET</p> <p>1 - Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants provoquant un sentiment de détresse</p> <p>2 - Rêves répétitifs provoquant un sentiment de détresse</p> <p>3 - Réactions dissociatives (ex : flashbacks)</p> <p>4 - Détresse psychique lors de l'exposition à des stimuli évoquant l'ET</p> <p>5 - Réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des stimuli évoquant l'évènement traumatique</p>
<p>C – Evitement persistant des stimuli associés à au moins un ET</p> <p>1 - Souvenirs, pensées ou sentiments provoquant un sentiment de détresse</p> <p>2 - Stimuli associés (ex : personnes, endroits, activités, situations, objets)</p>
<p>D – Altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées et débutant ou s'aggravant après un ET</p> <p>1 – Amnésie dissociative (incapacité de se rappeler un aspect important de l'ET)</p> <p>2 – Croyances négatives concernant soi-même, les autres ou le monde</p> <p>3 – Distorsions cognitives poussant le sujet à se blâmer ou à blâmer autrui</p> <p>4 – Etat émotionnel négatif persistant (ex : crainte, horreur, colère, culpabilité, honte)</p> <p>5 – Réduction de l'intérêt pour des activités importantes ou pour la participation à ces activités</p> <p>6 – Sentiment de détachement d'autrui ou devenir étranger aux autres</p>

7 – Incapacité d'éprouver des émotions positives (ex : bonheur, satisfaction, sentiments affectueux)
E – Altérations marquées de l'éveil et de la réactivité associées à au moins un ET et débutant ou s'aggravant après un ET
1 – Comportement irritable ou accès de colère (avec peu ou pas de provocation)
2 – Comportement irréfléchi ou autodestructeur
3 – Hypervigilance
4 – Réaction de sursaut exagérée
5 – Difficultés de concentration
6 – Perturbation du sommeil
F - Durée de plus d'un mois des symptômes (des critères B, C, D et E)
G - Souffrance cliniquement significative ou altération du fonctionnement (social, professionnel ou dans d'autres domaines importants)
H - Pas d'imputabilité aux effets physiologiques d'une substance (ex : médicament, alcool) ou à une autre affection médicale

Abréviations. DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth edition* ; ET : événement traumatique

Tableau II. Etudes sur les relations entre TSPT et développement de l'asthme.

Auteur Pays - année	Effectif Population	Méthode de recueil des données	Critère de définition de l'asthme	Facteurs d'ajustement	Résultats
Goodwin [12] USA– 2007	N = 5804 Jumeaux de sexe masculin, vétérans de la guerre du Viêt-Nam	Interview par téléphone ou e-mail	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	Age, niveau d'éducation, exposition au combat, statut tabagique, IMC, symptômes ou épisodes dépressifs	Association entre TSPT et risque de développement d'un asthme ($p < 0,001$). Les jumeaux ayant les scores de symptômes de TSPT les plus élevés ont un risque 2,3 fois plus élevé (IC95% : 1,4-3,7) d'avoir un diagnostic asthme.
Farfel [10] USA – 2008	N = 71 43 Adultes inscrits dans le registre WTCHR	Interview par téléphone (95%) ou en face à face (2 à 3 ans après les attaques du WTC)	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	NA (étude d'incidence de l'asthme)	Incidence de l'asthme : 3%
Brackbill [11] USA – 2009	N = 71 43 Adultes inscrits dans le registre WTCHR	Interview par téléphone (95%) ou en face à face (3 ans après les attaques du WTC)	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	NA (étude d'incidence de l'asthme)	10,2% des sujets n'ayant pas d'asthme en 2003-2004, ont développé un asthme en 2006-2007. Risque plus élevé chez les secouristes et les ouvriers ayant travaillé dans les décombres du WTC (20,5%).

Spitzer [13] Allemagne – 2011	N = 1772 Population générale de Poméranie	Visite dans des centres de santé	Examen médical et EFR	Age, sexe, niveau d'éducation, statut marital, statut tabagique, trouble panique, épisode dépressif	Augmentation du risque d'asthme chez les sujets ayant un TSPT (OR = 8,8 ; IC95% : 2,4-32,5 ; p < 0,001).
Shiratory [14] USA – 2012	N = 71 43 Adultes inscrits dans le registre WTCHR	Interview par téléphone (95%) ou en face à face (3 à 4 ans après les attaques du WTC)	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	Sexe, ethnie, revenus, statut tabagique, exposition aux poussières, anxiété, dépression	Augmentation du risque de développer un asthme chez les sujets ayant un TSPT (OR = 1,65 ; IC95% : 1,44- 1,89). Augmentation du risque chez les hommes (OR = 1,73 ; IC95% : 1,43- 2,10) et chez les femmes (OR = 1,58 ; IC95% : 1,31-1,91).
Alonzo [15] Espagne – 2014	N = 52 095 Population générale de 19 pays	Interview en face à face au domicile (d'un échantillon représentatif de la population)	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	Age, sexe, niveau d'éducation, statut tabagique, troubles psychiatriques autres que le TSPT	Association entre TSPT et développement de l'asthme (OR = 1,5 ; IC95% : 1,1-1,9). Association plus forte en cas de TSPT survenu avant l'âge de 21 ans.
De la Hoz [16] USA – 2016	N = 11 481 Ouvriers et secouristes ayant travaillé sur le site du WTC	Questionnaire (5 ans après les attaques du WTC)	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	Age, sexe, IMC, ethnie, niveau d'éducation, statut tabagique, nature des activités sur le site du WTC	Association entre TSPT et développement d'un asthme au cours des 5 années après les attaques du WTC (OR = 2,41 ; IC95% : 1,85- 3,13).
Cone [17] USA – 2016	N = 1836 Secouristes et ouvriers ayant travaillé sur le site	Questionnaire (4 ans après les attaques du WTC)	Déclaration par le sujet d'un asthme diagnostiqué par un médecin	Age, sexe, race, ethnie, niveau d'éducation, statut marital, statut	Incidence de l'asthme : 5,4% Association entre TSPT et développement de l'asthme au cours des 4 années ayant

	du WTC			tabagique, nature des activités sur le site du WTC	suivi les attaques (OR = 2,5 ; IC95% : 1,4-4,5).
--	--------	--	--	--	--

Abréviations. TSPT : Trouble de stress post-traumatique ; WTC : *World Trade Center* ; WTCHR : *World Trade Center Health*

Registry ; EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire ; IMC : Indice de masse corporelle ; NA : non applicable ;

Tableau III. Etudes sur les relations entre TSPT et aggravation de l'asthme.

Auteur Pays - année	Effectif Population	Méthode de recueil des données	Facteurs d'ajustement	Résultats
Fagan [18] USA– 2003	N = 364 Adultes habitant les quartiers proches du WTC et ayant un asthme diagnostiqué par un médecin avant les attaques du WTC	Interview par téléphone	Age, sexe, race, niveau d'éducation, revenus, présence sur le site des attaques, visites aux urgences avant les attaques de WTC	Le TSPT est un facteur prédictif d'aggravation des symptômes d'asthme (OR = 3,4 ; IC95% : 1,2- 9,4), de recours au service des urgences pour une crise d'asthme (OR = 6,6 ; IC95% : 1,6-28,0) et de visite non programmée chez le médecin traitant pour une exacerbation d'asthme (OR = 3,6 ; IC95% : 1,1-11,5).
Vanderbilt [19] USA – 2008	N = 24 Enfants et adolescents de Boston ayant un asthme diagnostiqué par un médecin Age : 7 à 17 ans (âge moyen : 11 ans) 33% des participants avaient été hospitalisés pour une exacerbation d'asthme au cours des 12 derniers mois.	Interview en face à face (au cours de la consultation médicale)	Age, sexe, race, symptômes dépressifs (évalués avec le CDI : <i>Children's Depression Inventory</i>)	Prévalence du TSPT : 25% Corrélation entre le TSPT et la sévérité de l'asthme ($r = 0,36$; $p <$ $0,10$) et une diminution de la qualité de vie liée à l'asthme ($r = -0,42$; p $< 0,10$). Association entre TSPT et augmentation de la fréquence des recours aux soins (OR = 1,181 ; IC95% : 1,008, 1,384)

Arcaya [20] USA – 2014	N = 405 Sujets ayant survécu à l'ouragan Katrina (2005) Prévalence de l'asthme diagnostiqué par un médecin avant l'ouragan : 12,1%	Interview par téléphone (7 à 19 mois après la catastrophe)	Age, sexe, race/ethnie, caractéristiques sociales, état de santé avant la catastrophe, degré d'exposition à la catastrophe	Association entre le nombre des symptômes du TSPT et le risque de crises d'asthme survenues après la catastrophe (OR = 2,25 ; IC95% : 1,22- 4,16).
Mindlis [21] USA – 2017	N = 181 Secouristes et ouvriers ayant travaillé sur le site du WTC et ayant un l'asthme diagnostiqué par un médecin avant les attaques.	Interview clinique structuré (diagnostic du TSPT selon les critères du DSM-IV)	Age, sexe, niveau d'éducation, race, ethnie, symptômes dépressifs	Prévalence du TSPT : 28% Les asthmatiques ayant un TSPT avaient un moins bon contrôle de l'asthme (différence moyenne = 0,57 [IC95% : 0,12- 1,02] ; p = 0,01), des taux plus élevés de recours aux soins (visites au service des urgences et/ou hospitalisation) (OR = 11,86 [IC95% : 3,51- 40,09] ; p < 0,0001) et une moins bonne qualité de vie liée à l'asthme (différence moyenne : -0,83 [IC95% : -1,32 à -0,34] ; p = 0,002)
Miller-Archie [22] USA – 2018	N = 6319 Habitants de New-York exposés aux attaques du WTC et ayant un asthme diagnostiqué par un médecin avant les attaques.	Interview par téléphone, Internet ou questionnaire (en 2003-2004, en 2006-2007 et en 2011-2012)	Age, sexe, race, ethnie, niveau d'éducation, statut tabagique, type d'exposition aux attaques du WTC	Augmentation du risque d'hospitalisation pour exacerbation d'asthme entre le 11/11/2001 et le 31/12/2010 chez les patients ayant un TSPT (RR = 2,5 ; IC95% : 1,4- 4,1)

Abréviations. TSPT : Trouble de stress post-traumatique ; WTC : *World Trade Center* ; WTCHR : *World Trade Center Health Registry* ; CDI : *Children's Depression Inventory* ; DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition*

Tableau IV. Diagnostics différentiels de l'asthme de l'adulte (d'après Justet A et Taillé C. [24]).

- Dysfonction des cordes vocales (DCV)
- Syndrome d'hyperventilation (SHV)
- BPCO
- Insuffisance cardiaque congestive
- Embolie pulmonaire
- Bronchectasies
- Mucoviscidose
- Corps étranger
- Trachéobronchomalacie
- Cancer bronchique

Légende des figures

Figure 1. Mécanismes impliqués dans le stress lié à l'asthme ou dans la morbidité de l'asthme, (d'après Rosenberg et al. [55] et d'après Justet et Taillé [24]).

Abstract

Objective: The study was conducted to inform area based prevention intervention programs and plan resource allocation to reduce new infections in District of Columbia, US.

Study Design: The analysis used spatial regression to evaluate the spatial heterogeneity of new HIV rate and its association with sexually transmitted infection repeaters (STIREP) and socioeconomic and demographic characteristics. The HIV and STIREP data were obtained from the DC Department of Health surveillance data (2010 – 2016). Other covariates were obtained from the American Community Survey (ACS), 2016.

Methods: Ordinary Least Squares (OLS) and Geographically Weighted Regression (GWR) were used to compare global and local relationships. GWR computed robust results compared to other spatial regression methods such as spatial lag or spatial error methods.

Results: For OLS, age, high school dropouts (NHSD) and the black population (BLACK) had an association with HIV new diagnoses ($HIVDV_i$). Results from the GWR model demonstrates spatial variations of association of STIREP, mean age of each block groups, female, NHSD, unemployment, and poverty with new HIV diagnoses. AICc value for the global model was 2770.99 and R^2 was 0.54 (54%). The GWR R^2 was 0.81 (81%), and AICc was 2580.84, where the latter showed a 0.27 (27%) increase in R^2 and a decreased AICc.

Conclusion: These results will assist in planning for HIV prevention and intervention strategies. These results will also be used for targeted testing, planning for PrEP as well as access to health care. The results will help the plan resource allocation to community-based providers for prevention intervention programs and fund public health programs such as condom distribution, mobile vans, youth based sex education.

INTRODUCTION

UNAIDS launched the 90-90-90 plan in 2014 which aimed to end the AIDS epidemic by 2020 across the world. Reducing new transmission of HIV was one of the recommended goals for effective implementation of prevention and treatment programs under the UNAIDS plan. Since 2010, the annual number of new HIV infections (all ages) in the world declined by 16% to 1.8 million ¹ which is far less than the rate recommended by United Nations General Assembly to reach the Fast-Track target of 500,000 new infections by 2020 ². In the United States of America (US), the number of new HIV infections fell by 18% from 2008 to 2014; this was the first meaningful decline in new infections in the country in two decades ³. The District of Columbia (DC) has experienced a constant decrease of new HIV infections over the last decade⁴. However, after these large declines, there is an indication of a plateau effect in reductions, which has been seen globally. DC has proposed a plan (90/90/90/50 [4]), concurrent with the UNAIDS plan, but seeks to reduce new infections by 50% by 2020. An essential part of the DC's 90/90/90/50 plan was the implementation of area-specific intervention programs based on risk cluster to reduce new HIV diagnoses. To aid the area specific prevention programs and optimize resource allocation it is imperative to identify factors that may have an association with new HIV infections. While there are studies that evaluate various factors that may have an association with HIV, there has been little research that examines the spatial dimension of these associations, and this analysis fills that gap. The analysis is recommended for health department aiming to inform HIV prevention programs based on their local surveillance data.

HIV and its relationship with social determinants of health and sexually transmitted infections (STIs) ⁵⁻⁹ is well-documented research. However, these relationships most often analyzed using national and provincial data applying global regression. By using global regression models, researchers implicitly rely on the assumption of a stationary relationship;

which means, parameter estimates describe an invariant relationship across space¹⁰. Thus masking any local area variation, which in turn leads to misinterpretation of the underlying spatial patterns¹⁰⁻¹³

Therefore public health researchers have begun to counter stationary assumptions by using spatial regression modeling such as geographically weighted regression (GWR) which allows for spatial variations in parameter estimates¹⁴. These localized spatial models allow researchers to recognize the association between local patterns of disease prevalence and the covariates. The spatial models help in planning for prevention efforts¹³, resource allocation^{15,16} inferring gaps in service provision¹⁶, understanding biases of surveillance data¹⁷, and adapting services as well as targeting interventions¹². It is critical for planners to have an understanding of the local variations of the intensity of the epidemic and spatial methods make this feasible.

In this study, we sought to answer the following questions, 1. Do the relationships between new HIV diagnoses and STIREP vary across places? 2. Do the relationships between new HIV diagnoses and block group level socioeconomic characteristics vary across places? 3. How do local relationships explain health outcomes compared to global analysis?

METHODS

Data sources: District of Columbia (DC) has an estimated 2016 population of 659,009 according to the American Community Survey (ACS) estimates. Administrative and statistical divisions of DC includes 8 wards, 179 census tracts, and 450 block groups. US Census Bureau Block Groups (BGs) are statistical divisions of census tracts, which are defined to contain between 600 and 3,000 people, and are used to present data and control block numbering. The DC cartographic boundary shapefile of block groups was obtained from the Master Address

File/Topologically Integrated Geographic Encoding and Referencing (MAF/TIGER) database of DC Office of the Chief Technology Officer (DC OCTO) for analysis. (*Figure 1 about here*)

HIV data: HIV surveillance data used in this analysis is collected routinely by the HIV/AIDS, Hepatitis, STD, and Tuberculosis Administration (HAHSTA) within the District of Columbia, Department of Health (DOH). Newly diagnosed HIV cases reported from providers and laboratories were collected and managed in the Enhanced HIV/AIDS Reporting System (eHARS). The total number of newly diagnosed HIV infections from 2010 – 2016 used for this analysis was 4237. The cases were geocoded using Maptitude and then aggregated by block groups. The incidence rates for HIV new diagnoses ($HIVDV_i$) for each block group was calculated using Equation (1).

$$HIVDV_i = (TNI_i / POPULATION_i) \times 1000$$

where $HIVDV_i$ is the rate of the diagnosed cases from 2010 to 2016, and TNI_i was the total number of HIV diagnoses in the DC block group from 2010 – 2016. The population was obtained from ACS 2016 estimate for each block group.

Sexually transmitted infections (STIs) data: Repeaters are individuals who acquire more than one non-viral STIs in a specified period [17], for this analysis which is six months or more. The STI data was regularly collected in the Sexually Transmitted Diseases Management Information System (STD*MIS) which were later transferred to the DC Public Health Information System (DCPHIS). Providers and laboratories report STI data which are routinely collected in DCPHIS. The data for this study was obtained from DCPHIS. There were 54266 incidences identified using patient id as well as the first name, last name, date of birth and date of diagnosis between 2010 and 2016. Out of which 12347 repeaters were identified using an algorithm of first name,

last name, date of birth and date of diagnosis. Repeaters are individuals who had more than any one of the reportable STIs diagnosed between 2010 and 2016. The geographic coordinates associated with each case of infection was assigned using Maptitude Geographic Information System (GIS) software. In this study, three of the reportable STI repeaters (STIREPS) — chlamydia, gonorrhea, and syphilis—were combined. The model was applied using each of the STIREPs separately in ordinary least square (OLS) model, but the variance inflation factor (VIF) indicated multicollinearity. Thus the STIREPs were combined into STI repeat incidence rate variable to be included as an explanatory variable in the study. The incidence rates of STIREPs in each block group were calculated using Equation (1) as well.

Other variates: The other covariates used in the study were obtained from the American Community Survey (ACS) for each block group. The ACS is conducted each year to provide up-to-date information about the social and economic variables of communities. The census is conducted once every ten years to provide an official count of the entire U.S. population to the US Congress. The study aims to inform policies in DC; thus current estimates of population from ACS were used instead of the US census data.

There were six covariates used in the model for each block group i : (1) mean age of people (AGE), (2) percent of female population (FEM), (3) percent of people who are black (BLACK), (4) percent of people who are high school dropouts (NHSD), (5) percent unemployed (UNEM), and (6) percent of people below the poverty line (POV). The variables were selected based on literature^{18–20} and VIF.

STATISTICAL ANALYSES

Global regression

The global linear regression (OLS) was computed using R v.3.3.4 software.

$$\text{Equation (2)} \quad y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$$

Where α and β are the intercept and slope of the true regression line, respectively. Each observation, y_i , may be viewed as the sum of a component that predicts the value of y_i on the basis of the value of x_i (using true coefficients α and β) and some random error (ε_i).

Spatial Regression

Spatial regression analyses (GWR) were performed using (*spgwr package*) of R v.3.3.4 software, to account for the spatial nonstationarity of these relationships. Rather than calculating global parameter estimates based on one regression, GWR extends OLS by allowing regression coefficients to vary spatially within a study area. Unlike OLS, GWR assumes that relationships between exposures and health outcomes may vary over space; it generates a set of local regression coefficients for each observation point in the block group²¹. An established form of GWR model was described below,

$$\text{Equation (3)}$$

$$y_i = \beta_{i0}(u_i, v_i) + \sum_{k=1}^p \beta_{ik}(u_i, v_i)x_{ik} + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, n,$$

Where y_i was dependent variable at location i , Where $\beta_{i0}(u_i, v_i)$ was the intercept parameter at point i , $\beta_{ik}(u_i, v_i)$ was the local regression coefficient for the k th independent variable at point i , and (u_i, v_i) was the coordinate of the i th point in the study area. In our study, the x and y coordinates were given in miles through Geographical Coordinate System World Geodetic System 1984 projection system. GWR requires assigning a specific x and y coordinate to each observation i ^{14,21,22}.

GWR used the equation (3) to generate separate regression equations for each observation, with a search window also known as a spatial kernel²³, deciding which adjacent observations were involved in the regression of each regression. The spatial kernel also defined how the adjacent observations were weighed based on a Gaussian distance decay^{12,23}. These functions give the most weight to the observations that were nearest to the one at the center. The weights were based on the supposition that observations that were nearby observations are more related to each other than distant ones (Tobler's law). The spatial kernel area was based on a method of calibration to choose an "optimal" bandwidth²³. This study applied adaptive kernel where the size would vary depending on neighbors. Since the regression equation was calibrated independently for each observation, a separate parameter estimate, *t value*, and goodness of fit were calculated for each observation²³. Local values of *t-statistics* were calculated by dividing each local regression coefficients by the corresponding local standard error. These values were mapped for the graphical interpretation of the spatially varying association.

AICc (Akaike Information Criterion) values reported for both global regression and GWR models, were used to compare the performance of the models²³. The model with the lower AICc was considered to have a better fit. Spatial autocorrelation of standardized residuals was checked for both global and GWR models, using Moran's *I* in R. The global spatial clustering of new HIV diagnoses was also checked using global Moran's *I*. Global Moran's *I* is a tool that measures spatial autocorrelation based on both feature locations and feature values simultaneously²⁴.

RESULTS

Descriptive analyses

Twenty-three percent of the population were females compared to 73 percent male population. Black or African American represented the majority of the new cases diagnosed in DC at approximately 69 percent. New diagnoses decreased from 20 percent in 2010 percent to 8 percent in 2016. The global Moran's I of $HIVDV_i$ is 0.0802 ($P < 0.001$) and demonstrates spatial autocorrelation which makes GWR analysis relevant statistical analysis (Table 1 about here).

Global regression analyses

Results of the OLS multiple regression analysis indicated that STIREP had association with $HIVDV_i$ ($\beta = 0.118$, 95% CI: 0.107, 0.129) (Table 2). NHSD also showed associated with $HIVDV_i$ ($\beta = 0.482$, 95% CI: 0.091, 0.872) along with and UNEM ($\beta = 0.269$, 95% CI: 0.099, 0.439). FEM ($\beta = -0.071$, 95% CI: -0.143, -0.0002) had negative association with $HIVDV_i$ R^2 for the OLS was 0.54 and the AICc was 2770.99. (Table 2 about here).

Local Regression Analyses

The summary results showed that R^2 of the GWR model was 0.81 and AICc was 2580.84, thus a better fit than OLS global regression model. The Global Moran's I of the GWR residuals is 0.03 ($P > 0.1$), showing no spatial autocorrelation. The lack of spatial autocorrelation of residuals indicates that the residuals are independent and normally distributed.

Figure 2(a-g) showed the maps of coefficients of each explanatory variables and the corresponding t -values. The pseudo t values for each variable were mapped to represent the fitting level for each specific variables under GWR. The t values indicated that the parameter estimations in these areas were reliable.

AGE coefficients showed higher coefficient values in the southern parts of DC in the block groups (BGs) within Wards 6 and 8 extending into few BGs in Ward 7. Few BGs in Ward

4 showed higher coefficients as well. Lowest values were located in the BGs within Ward 7 (2a) for AGE. FEM coefficients had higher values in Wards 1 and 7, while few BGs in Wards 4 and 5 showed higher values as well. Lowest FEM values were located in the BGs of Ward 8 (2b). NHSD showed clustering of higher coefficient values in the BGs within Wards 7 and 8 as well as in few BGs within Ward 1 (2c). BLACK had the lowest coefficients in few BGs of Ward 7 (2d). POV had higher coefficients in Wards 4 and 8 and lowest values in Ward 7(2e). UNEM had higher coefficients clustered Wards 2 and 8 (2f). STIREP (Figure 2g) coefficients showed higher values clustering in Ward 4 and lowest values clustered in southern BGs of DC (Figure 2 a-g panel to be here).

Supplement Fig 1 showed the maps of the locally weighed R^2 between the observed and fitted values, which indicated how well the GWR model replicated the local $HIVDV_i$ around the covariates selected for this analysis. It is evident that the value of R^2 was not homogeneously distributed in all DC, and the overall GWR regression fitted best in the block groups of Wards 1, 5 and 8 ($R^2 > 0.83$). (Supplement Figure 1 about here)

The map of the intercept term represented the distributions of $HIVDV_i$ when the covariates equaled zero (Supplement Fig.2). It was observed higher intercept values clustered in Wards 7 and 8, and few block groups within Ward 5. (Supplement Figure 2 about here).

DISCUSSION

This analysis provided further indications that the relationships of HIV new diagnoses- STIREP and the socio-economic variables are spatially non-stationary in DC. From the GWR, it is clear that the intensity and directions of the influence of STI repeaters and other covariates on

$HIVDV_i$ are spatially heterogeneous. The result can thus be adapted to plan for area-specific prevention and intervention strategies to control new HIV infections.

The 90/90/90/50 plan suggests treatment as prevention, which means, preventing new infections by increasing the number of people who reach viral suppression and are unlikely to pass on the virus – has the potential to reduce new infections by 50% by 2020²⁵. In 2012, the Food and Drug Administration approved a treatment regimen which is widely used to prevent HIV infection among high-risk HIV negatives. This treatment is called Pre-Exposure Prophylaxis, or PrEP, and is the first novel strategy introduced since the start of the epidemic that is explicitly targeted at preventing sexual HIV transmission. Previous studies have shown that PrEP has been successful in preventing the HIV acquisition²⁶. The challenge remains access to PrEP, the results of this analysis will be used to plan for providing PrEP to areas which are vulnerable through community based organizations or health department clinic.

The analysis found higher coefficients of STIREPS in northern parts of DC, though the t-values were more than 1.96 in all the wards. It is well known that STI infections increase the risk of HIV²⁷ and controlling for STI repeat infections has always been considered a significant step to prevent new HIV infection transmission²⁸. Repeat STIs doubles the risk of new HIV infection and can be used to identify risk in HIV-negative individuals²⁵. The high risk areas of which show significant association of STI and HIV will be targeted for interventions can be provided to interrupt HIV transmissions, such as STI treatment, PrEP and Post Exposure Prophylaxis (PEP) utilization, and elimination of needle sharing through syringe access programs.

Females showed higher values clustered in central DC and Ward 7. There are disparities in the degree of variations which calls for a deeper understanding of the burden of HIV

diagnoses among women in DC. Though *PrEP for Women* has been an essential step in the community, though it is also important to pay attention to the women's ability to negotiate safe sexual practices, particularly condom use²⁹. Apart from condom use attention needs to be paid to the association of HIV risk with awareness, outlooks, peer encouragements, and perception of self-worth among women²⁹⁻³¹.

Unlike OLS, GWR showed a spatial association of mean age with $HIVDV_i$. According to CDC (2015), 22% of all new HIV diagnoses in the United States were between ages 15-24³². Youth with HIV are the least likely out of any age group to be linked to care and have a suppressed viral load (that is, having a low level of the virus in the body, which helped the person stay healthy and reduces the risk of transmitting HIV to others). Addressing HIV in youth required that the young be provided information and tools they need to reduce their risk, make healthy decisions, and get treatment and care if needed³².

The global regression also showed a positive association of $HIVDV_i$ with lack of high school education (NHSD). The spatial regression found spatial heterogeneity in the association of NHSD with $HIVDV_i$ in southern DC and as well as few block groups spreading across Wards 1 and 5. Number of high schooling years have shown to decrease the risk of HIV³³. Worldwide it has been observed that lower education and lack of sexual health education in school is related to higher risk of HIV epidemic^{34,35}. DOH formed a collaboration across healthcare providers, researchers, District government agencies, community organizations, and young people to develop the 2016-2020 Youth Sexual Health Plan to address sexual health among younger people. Programs need to be extended to include initiatives that support students absent from in-school sessions. DOH will continue to work in concert with public education efforts and school-based sexual health education.

Unemployment and poverty show spatial variation in association with $HIVDV_i$, which points out areas where poverty and unemployment may need to be addressed. Employment benefits in the past have been shown to improve HIV health outcomes³⁶⁻³⁸, and DC provides employment assistance, financial services, utility assistance and rental assistance to those in need and have special programs for HIV patients. There are also studies that show that employment benefits HIV health outcomes. Employed people were 39% more likely to have achieved optimal adherence to antiretroviral medications (reaching better than 95% adherence) which in turn helps curtail new infections³⁹. However it also needs to be acknowledged that employment generation does not always lead to poverty alleviation, particularly in areas where disease stems from disparity³⁷. Many researchers have often described HIV as a “disease of poverty”³⁸. Thus health departments should consider poverty and its impact on HIV related health outcomes.

Geographical heterogeneity was detected by the GWR method in the relationships of new HIV infections with STI and other economic and demographic variables. The analysis used GWR since conventional regression, OLS, cannot discriminate the spatial variation in relationships if geographical nonstationarity exists. The results of Adjusted R^2 and AICc all indicated GWR was a better model to explain the dataset. GWR and its application to HIV and STI research have been gradually gaining significance, and this analysis is a significant step towards that.

CONCLUSION

As a methodology GWR has some limitations. Non-linear term cannot be added to the GWR models and the model inferences cannot be conducted in GWR¹². However, in spite of the limitations the paper is an important contribution to understand the underlying etiology that may have an impact on new HIV infections. The paper also opens avenues of research that awaits to

be explored such as access to PrEP, HIV risk among women as well as space-based networks. Future research using Bayesian additive regression models, which are based on Markov chain Monte Carlo (MCMC) algorithms for parameter estimations and inferences to overcome the problems mentioned are underway.

We did not receive any funding for our research.

We do not have any known competing interests.

We do not have anything to declare.

DC surveillance receives electronic reports from providers and laboratories for HIV, gonorrhea, chlamydia, and syphilis. The studies we publish from the DC Department of Health do not require any IRB clearance unless they have to identify information. Our paper does not have any identifying information, the cases/events are aggregated by census tracts thus geo-masked.

Acknowledgments: The authors would like to thank the District of Columbia, Department of Health for constant support.

Bibliography

1. Unaid. Ending Aids Progress Towards the 90-90-90 Targets. Global Aids Update. 2017;198. Available from:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf
2. Unaid. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Http://WwwUnaidsOrg/Sites/Default/Files/Media_Asset/90-90-90_En_0Pdf. 2014;40.
3. CDC. HIV incidence: estimated annual infections in the U.S., 2008–2014. Atlanta, GA; 2017.
4. HAHSTA DC Department of Health. Annual Epidemiology & Surveillance Report. 2017.
5. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *The Lancet*. 2005;365(9464):1099–104. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605711466>
6. Takarinda KC, Madyira LK, Mhangara M, Makaza V, Maphosa M, Rusakaniko S, et al. Factors associated with HIV testing in the 2010-11 Zimbabwe Demographic and Health Survey. DHS Working Papers No. 110 (Zimbabwe Working Papers No. 11) . Rockville, Maryland, USA : ICF International ; 2014. Available from:
<http://dhsprogram.com/pubs/pdf/WP110/WP110.pdf>
7. Ward H, Rönn M. The contribution of STIs to the sexual transmission of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(4):305–10.
8. Weber JN, McCreaner A, Berrie E, Wadsworth J, Jeffries DJ, Pinching AJ, et al. Factors affecting seropositivity to human T cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) or lymphadenopathy associated virus (LAV) and progression of disease in sexual partners of patients with AIDS. *Genitourin Med*. 1986;62(March):177–80. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3015772
9. Piot P, Taelman H, Bila Minlangu K, Mbendi N, Ndangi K, Kalambayi K, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Heterosexual Population in Zaire. *The Lancet*. 1984;324:65–9.
10. Clary C, Lewis DJ, Flint E, Smith NR, Kestens Y, Cummins S. The local food environment and fruit and vegetable intake: A geographically weighted regression approach in the ORiEL study. *American Journal of Epidemiology*. 2016;184(11):837–46.
11. John, Tukey. Statistical mapping: What should not be mapped? Collect Work. Belmont, CA: Wadsworth; 1988.

12. Fotheringham AS, Brunsdon C, Charlton M. Geographically Weighted Regression: The Analysis of Spatially Varying relationships. John Wiley & Sons; 2003.
13. Weir SS, Boerma T. From People to Places : Overview of the PLACE Method and Lessons Learned Background : Evaluation. 2002;(4):1–6.
14. Fotheringham, A. Stewart et al. Geographically Weighted Regression : The Analysis of Spatially Varying Relationships. John Wiley & Sons, Incorporated,;
15. Auerbach JD, Stall R, Herrick A, E. Guadamuz T, S. Friedman M, Fenton KA, et al. HIV Prevention. HIV Prevention. Elsevier; 2009 [cited 2016 Mar 23]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742353000170>
16. Wilson DP, Blower SM. Designing equitable antiretroviral allocation strategies in resource-constrained countries. PLoS Medicine. 2005;2(2):0132–41.
17. Montana LS, Mishra V, Hong R, Montana LS. Comparison of HIV prevalence estimates from antenatal care surveillance and population-based surveys in Sub-Saharan Africa . DHS Working Papers No 47. Calverton, Maryland, USA : Macro International ; 2008;84 Suppl 1:i78–84. Available from: <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/WP47/WP47.pdf>
18. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, Datta GD, Berkman L, Lang T. Unemployment as a risk factor for AIDS and death for HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Sexually Transmitted Infections. 2008;84:183–6.
19. Krueger LE, Wood RW, Diehr PH, Maxwell CL. Poverty and HIV seropositivity: the poor are more likely to be infected. AIDS. 1990;4(8). Available from: http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1990/08000/Poverty_and_HIV_seropositivity__the_poor_are_more.15.aspx
20. Gregson S, Waddell H, Chandiwana S. School education and HIV control in sub-Saharan Africa: from discord to harmony? Journal of International Development. John Wiley & Sons, Ltd.; 2001;13(4):467–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jid.798>
21. Gebreab SY, Diez Roux A V. Exploring racial disparities in CHD mortality between blacks and whites across the United States: A geographically weighted regression approach. Health and Place. Elsevier; 2012;18(5):1006–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2012.06.006>
22. Brunsdon C, Fotheringham S, Charlton M. Geographically weighted regression-modelling spatial non-stationarity. 1998;431–43.
23. Tsiko R. Geographically Weighted Regression of Determinants Affecting Women’s Access to Land in Africa. Geosciences. 2016;6:16. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3263/6/1/16>

24. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association - Lisa. *Geographical Analysis*. 1995;27(2):93–115.
25. HAHSTA DC DEPT OF HEALTH, DC Appleseed WA partnership. 90-90-90-50 Plan. 2016.
26. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet*. McCormack et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2016;387(10013):53–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2)
27. Malek R, Mitchell H, Furegato M, Simms I, Mohammed H, Nardone A, et al. Contribution of transmission in HIV-positive men who have sex with men to evolving epidemics of sexually transmitted infections in England: an analysis using multiple data sources, 2009–2013. *Eurosurveillance*. 2015;20(15). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2015.20.15.21093>
28. Lattimore S, Thornton A, Delpech V, Elford J. Changing patterns of sexual risk behavior among London gay men: 1998-2008. *Sexually Transmitted Diseases*. 2011;38(3):221–9.
29. Pulerwitz J, Amaro H, Jong W De, Gortmaker SL, Rudd R. Relationship power, condom use and HIV risk among women in the USA. *AIDS Care*. 2002;14(May):789–800. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0954012021000031868>
30. Gielen AC, Faden RR, O'Campo P, Kass N, Anderson J. Women's protective sexual behaviors: a test of the health belief model. *AIDS education and prevention : official publication of the International Society for AIDS Education*. United States; 1994 Feb;6(1):1–11.
31. Cynthia A, Vanoss B. Gender , culture , and power : Barriers to HIV-prevention strategies for women. 1996;
32. Centre for Disease Control. HIV Among Youth. Factsheet [Internet]. 2015;(December 2015):2. Available from: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk_youth_fact_sheet_final.pdf
33. Gant Z, Gant L, Song R, Willis L, Johnson AS. A census tract-level examination of social determinants of health among black/African American men with diagnosed HIV infection, 2005-2009-17 US areas. *PLoS ONE*. 2014;9(9):2005–9.
34. Behrman JA. The effect of increased primary schooling on adult women's HIV status in Malawi and Uganda: Universal Primary Education as a natural experiment. *Social Science and Medicine*. Elsevier Ltd; 2015;127:108–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.06.034>

35. De Neve JW, Fink G, Suburamanian S, Moyo S, Bor J. Length of secondary schooling and risk of HIV infection in Botswana: evidence from a natural experiment. *Lancet Global Health*. 2015;3(8):470–7.
36. Nachega JB, Uthman OA, Peltzer K, Richardson LA, Mills EJ, Amekudzi K, et al. Association between antiretroviral therapy adherence and employment status: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(October):29–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4271680&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Gutierrez C, Carlo O, Pierella P, Pieter S. Does Employment Generation Really Matter for Poverty Reduction? Policy Research Working Paper 4432 [Internet]. 2007;(December):4–33. Available from: <http://elibrary.worldbank.org/doi/pdf/10.1596/1813-9450-4432>
38. Gillies P, Tolley K, Wolstenholme J. Is AIDS a disease of poverty? *AIDS Care*. 1996;8(3).
39. Nachega JB, Uthman O a., Mills EJ, Peltzer K. The Impact of Employment on HIV Treatment Adherence. 2013.