



HAL
open science

Asthme et obésité de l'adulte

T. Villeneuve, L. Guilleminault

► **To cite this version:**

T. Villeneuve, L. Guilleminault. Asthme et obésité de l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires, 2020, 37, pp.60 - 74. 10.1016/j.rmr.2019.03.016 . hal-03489838

HAL Id: hal-03489838

<https://hal.science/hal-03489838>

Submitted on 21 Jul 2022

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

rnr180218

Fascicule rouge

Série « Poumon et obésité »

Coordonnée par C. Taillé et A. Cuvelier

Asthme et obésité de l'adulte

Asthma and obesity in adults

Th. Villeneuve¹, Laurent Guilleminault^{1,2}

1. Pôles des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse, France

2. Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP-U1043, Inserm, Equipe 12), UPS, Toulouse, France

Titre court :

Asthme et obésité de l'adulte

Auteur correspondant :

L. Guilleminault

24 Chemin de Pourville

31059 Toulouse

Tel : 0567771850-Fax : 0567771472

Reçu le : 18.09.18

Accepté le : 06.03.19

Déclaration de liens d'intérêts

Th. Villeneuve n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Au cours des 5 dernières années, L. Guilleminault a perçu des financements pour participation à des congrès, communications, participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Astrazeneca, ALK, Chiesi, Boehringer Ingelheim et Novartis. L. Guilleminault a été investigateur principal d'étude pour GSK, Novartis et Astrazeneca.

Résumé

L'asthme, maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, est aujourd'hui considéré comme une pathologie hétérogène regroupant de nombreux phénotypes. Les études épidémiologiques retrouvent une augmentation de l'incidence et de la prévalence de l'asthme chez les sujets obèses, quel que soit leur âge. L'association asthme et obésité apparaît comme un phénotype à part entière avec des caractéristiques cliniques, biologiques et fonctionnelles propres. De nombreux facteurs sont à prendre en compte dans la physiopathologie de cette entité : nutrition, prédisposition génétique, microbiome, mécanique ventilatoire et rôle du tissu adipeux. Sur le plan clinique, les patients obèses asthmatiques adultes ont un asthme plus sévère, une atopie moins fréquente, une inflammation à éosinophiles moins prononcée que la majorité des patients asthmatiques. Les patients obèses ont un recours aux traitements de secours et aux hospitalisations plus fréquents que les sujets asthmatiques sans surpoids. La prise en charge est complexe avec notamment une réponse moindre aux traitements anti-asthmatiques habituels. La perte de poids via la restriction calorique combinée à l'exercice physique est un objectif majeur à proposer en première intention pour améliorer la maladie asthmatique. La chirurgie bariatrique est une technique invasive dont les résultats chez les sujets paraissent intéressants.

Mots clés : asthme, obésité, inflammation, exercice, alimentation

Abstract

Asthma and obesity in adults

Asthma is a chronic inflammatory airway disorder characterized by a multitude of phenotypes. Epidemiological studies show an increase in asthma prevalence in obese patients regardless of age. The association of asthma and obesity is now considered as a phenotype with its own clinical, biological and functional characteristics. Regarding the pathophysiology of asthma and obesity, numerous factors such as nutrition, genetic predisposition, microbiome, ventilatory mechanics and the role of adipose tissue have been identified to explain the heterogeneous characteristics of patients with asthma and obesity. In adult patients with asthma and obesity, respiratory symptoms are particularly prominent and atopy and eosinophilic inflammation is uncommon compared to normal weight asthma patients. Obese asthma patients experience more hospitalizations and use more rescue medications than normal weight asthmatics. Management of asthma in obese patients is complex because these patients have less response to the usual anti-asthmatic treatments. Weight loss through caloric restriction combined with exercise is the main intervention to obtain improvement of asthma outcomes. Bariatric surgery is an invasive procedure with interesting results.

Key words : asthma, obesity, inflammation, exercise, diet

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui affecte selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 334 millions de personnes dans le monde en 2014 avec une augmentation ces dernières années, notamment dans les pays à faible revenu [1]. En France, la prévalence de l'asthme chez l'adulte est estimée à 6,7% en 2006 [2] avec plus de 4 millions de personnes touchées et une mortalité liée à l'asthme d'environ 1000 décès par an [2]. Parallèlement, l'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², a triplé à l'échelle mondiale depuis 1975 selon l'OMS [3]. En 2016, plus d'1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids (39% des adultes) dans le monde et parmi eux plus de 650 millions étaient obèses (13% des adultes) [3]. En France, on estime que 6,5 millions de personnes sont obèses soit 15% de la population française alors même que ce chiffre était autour de 7% en 1980 [4]. Bien que, traditionnellement, l'asthme ait été considéré comme une entité unique, ces dernières années, des études de « cluster » ont modifié nettement la vision de l'asthme [5,6]. En effet, l'asthme se définit de plus en plus comme une maladie hétérogène regroupant différents phénotypes. Bien que l'asthme et l'obésité soient deux entités fréquentes, des travaux publiés depuis la fin des années 90 suggèrent une association non fortuite entre ces deux pathologies [7,8]. Cette revue a pour but de faire le point sur les études épidémiologiques de l'association de l'asthme et de l'obésité et de décrire la physiopathologie de cette association de mieux en mieux comprise à l'heure actuelle. Enfin, les particularités de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du phénotype asthme-obésité seront abordées avec notamment l'intérêt de la perte de poids sur le retentissement de l'asthme.

1) Epidémiologie

Le lien épidémiologique entre l'asthme et l'obésité a été suggéré à la fin des années 90 [8]. Dans l'étude de Camargo et al. portant sur 85 911 infirmières aux Etats-Unis, le risque de développer un asthme de début tardif (après 18 ans) était nettement augmenté lorsque l'IMC était supérieur ou égal à 30 kg/m² avec un odds ratio (OR) à 2,7 [8]. La grande majorité des études transversales, qui ont été réalisées au début des années 2000, font le même constat avec un excès de risque de développer de l'asthme chez les sujets obèses comparativement aux sujets sans surpoids et ce quel que soit le sexe ou l'âge [7–14]. Chez l'enfant et l'adolescent, la cohorte longitudinale menée dans la ville de Tucson aux Etats-Unis [15] a fait ressortir le fait qu'une obésité associée à l'asthme favorise la persistance des symptômes à l'âge adulte et qu'elle est un facteur de risque indépendant de développer un asthme en post-

puberté. En Europe, on retrouve cette même tendance chez l'adulte dans l'enquête sur la santé respiratoire dans la communauté européenne (ECRHS) [16]. Les données obtenues auprès de 9 552 participants, retrouvent une association entre asthme et obésité avec un excès de risque d'autant plus marqué que les sujets sont de sexe féminin [9,16]. Un recueil de données à neuf années d'intervalle sur la même cohorte confirme le lien entre asthme et obésité chez la femme avec un OR à 1,97 et un intervalle de confiance à 95% (IC 95% 1,38-2,81) [17]. D'autres facteurs de risque comme la présence d'une hyperréactivité bronchique, d'une atopie, d'une rhinite allergique et d'un asthme maternel sont également soulignés. De nombreuses études prospectives confirment ces données avec un risque relatif chez les sujets obèses de développer un asthme qui se situe entre 1,6 et 3,00 (*tableau 1*) [7–13,18]. Dans une méta-analyse effectuée chez 333 102 adultes, la présence d'une obésité augmente le risque d'asthme avec un OR à 1,92 (IC 95% 1,43-2,59) [19]. Il existe également des données qui sous-tendent le fait que l'obésité contribue à l'augmentation de la sévérité de l'asthme [20].

- Chez les sujets obèses comparativement aux sujets sans surpoids, il existe un excès de risque de développer un asthme et ce quel que soit le sexe ou l'âge.
- L'excès de risque est d'autant plus marqué que les sujets sont de sexe féminin.
- L'obésité contribue à l'augmentation de la sévérité de l'asthme.

2) Obésité et composition corporelle dans l'asthme

L'index de masse corporelle a été beaucoup utilisé dans ces études pour définir l'obésité. Il est cependant probable que l'IMC mesuré par la formule : masse (en kilogramme) divisée par la taille (en mètre) au carré ne soit pas le meilleur marqueur de l'obésité. Cette mesure anthropométrique utile par sa simplicité d'utilisation présente cependant des limites. En effet, la corrélation entre la masse grasse et l'IMC n'est pas constante ; l'exemple caricatural étant les sportifs de haut niveau qui ont un IMC élevé mais une masse grasse faible. A l'heure actuelle, l'absorptiométrie bi-énergétique (ou Dual Energy X ray Absorptiometry-DEXA) est considérée comme la méthode de référence dans l'évaluation de la composition corporelle [21]. Elle permet d'évaluer les proportions entre contenu minéral osseux, masse grasse et masse « maigre » (non grasse et non osseuse) et indique les proportions de masse grasse entre membres supérieurs, inférieurs par rapport à la graisse thoraco-abdominale (sans distinction entre graisse abdominale sous-cutanée et viscérale profonde). Quand elle est disponible, sa faible irradiation (équivalent à une radiographie thoracique) est un argument facilitant le suivi clinique. La limite principale de cette technique réside dans le fait que les appareils

actuellement sur le marché ne sont pas adaptés aux sujets présentant une obésité massive (environ plus de 200 kilos). Cette technique a donc permis d'apporter des renseignements supplémentaires comme ceux recueillis de 2001 à 2006 dans l'enquête nationale sur la santé et la nutrition aux Etats-Unis [22]. Cette étude portait sur 8 886 enfants (âgés de 8 à 19 ans) et de 12 795 adultes (âgés de 20 à 69 ans). Dans cette enquête, le pourcentage de masse grasse ou index d'adiposité (défini comme la masse grasse totale rapportée à la surface globale en kg/m^2) était associé chez les adultes à l'augmentation du risque d'être atteint d'asthme et en particulier chez les femmes [22]. L'obésité de type androïde (prédominant en thoraco-abdominale) expose au risque d'asthme et ceci est particulièrement vrai chez les femmes après la ménopause [23]. L'association entre asthme et obésité apparaît encore plus significative avec ces mesures (pourcentage de masse grasse, tour de taille) que l'utilisation isolée de l'IMC [23].

- Comme marqueur de l'obésité, l'absorptiométrie bi-énergétique (ou Dual Energy X ray Absorptiometry-DEXA), apparaît comme une meilleure valeur que l'IMC classique.
- L'index d'adiposité (défini comme la masse grasse totale rapportée à la surface globale en kg/m^2) est associé chez les adultes à l'augmentation du risque d'être atteint d'asthme et en particulier chez les femmes.

3) Phénotype et sous phénotypes de l'asthme associés à l'obésité

L'apport des études épidémiologiques sur le lien entre l'asthme et l'obésité est majeur pour la compréhension de la maladie asthmatique mais ces études ne permettent pas de répondre à la question du profil du patient obèse asthmatique. En effet, il paraît intéressant de savoir si le profil du patient obèse asthmatique diffère des autres patients asthmatiques. Les études de « cluster » ont apporté des données permettant de définir un phénotype particulier associant l'asthme et l'obésité. Ces études se basent sur des algorithmes mathématiques pour définir des profils de patients aux caractéristiques cliniques communes. Ainsi, l'étude de Haldar et al., qui a analysé le profil de patients asthmatiques légers à sévères, vus en médecine générale ou par un pneumologue, a mis en évidence un sous-groupe de patients obèses, de sexe féminin sans inflammation à éosinophile [6]. L'étude de Moore et al., qui a utilisé les mêmes analyses sur des patients asthmatiques sévères en les comparant à des asthmes légers à modérés, retrouve également un sous-groupe de patients obèses qui sont plus souvent des femmes avec un asthme d'apparition tardif, non-atopique [24]. La fonction pulmonaire est altérée (VEMS < 80% chez 71% ces patients), les symptômes d'asthme sont très présents, le recours à des

traitements médicamenteux lourds et à des cures répétées de corticoïdes oraux pour des exacerbations d'asthme est plus fréquent [24]. Ces données soulignent la particularité du profil des patients asthmatiques obèses qui diffèrent des autres patients asthmatiques. Un début tardif de l'asthme est également décrit dans d'autres publications [25]. Deux principaux sous-phénotypes sont décrits en fonction de l'âge (*Tableau 2*). Le premier phénotype associant asthme et obésité de début précoce concerne des enfants asthmatiques de moins de 12 ans. Il se caractérise par une obésité qui aggrave un asthme préexistant [26]. Les enfants sont dans la majorité des cas allergiques et les 2 sexes sont touchés de manière égale. L'asthme est associé à une obstruction plus sévère des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique plus marquée par rapport aux asthmes précoces non obèses [27] et une inflammation à prédominance éosinophilique [28]. Il est possible de rencontrer ce phénotype chez l'adolescent et l'adulte jeune. Le deuxième principal phénotype dit « asthme tardif » est caractérisé par un asthme d'apparition retardée se développant comme conséquence de l'obésité [26]. Cet asthme est généralement non allergique avec une inflammation bronchique à prédominance neutrophilique et une symptomatologie prononcée malgré les traitements inhalés [5,6]. Les analyses de « cluster » ont révélé que l'association entre l'obésité et l'inflammation neutrophilique est plus fréquente chez la femme [5]. Il est cependant important de signaler qu'un certain nombre d'études n'ont pas retrouvé d'association entre l'obésité et l'inflammation neutrophilique des voies aériennes chez les adultes asthmatiques [29,30]. Ce phénotype d'asthme tardif pourrait être le résultat d'une susceptibilité accrue aux expositions environnementales ou des modifications hormonales liées au vieillissement [26,31]. Mesurer l'inflammation bronchique via des biomarqueurs spécifiques dans les futures études sur l'asthme permettrait de mieux définir ces différents phénotypes et de caractériser leurs profils inflammatoires.

-Grâce aux études en « cluster », un phénotype particulier associant l'asthme et l'obésité a pu être défini, regroupant un sous-groupe de patients obèses, plutôt de sexe féminin, avec plutôt un asthme d'apparition tardif, non-atopique, nécessitant des traitements médicamenteux importants (cures répétées de corticoïdes oraux pour des exacerbations d'asthme).

-Il existe deux phénotypes distincts: le premier : asthme et obésité de début précoce, chez des enfants asthmatiques de moins de 12 ans, avec une obésité qui aggrave un asthme préexistant; le deuxième : un asthme souvent non allergique d'apparition retardée se développant comme conséquence de l'obésité, avec susceptibilité majorée aux expositions environnementales ou aux modifications hormonales.

4) Physiopathologie

La physiopathologie de l'asthme et de l'obésité est illustrée dans la *Figure 1*.

a) Facteurs génétiques

Une prédisposition génétique a été suggérée afin d'expliquer que chez les sujets obèses, à index de masse corporelle égal, certains vont développer un asthme et d'autres non. De nombreux gènes sont concernés principalement en lien avec l'immunité ou le métabolisme énergétique [28] parmi lesquels : le neuronal growth regulator 1 (*NEGR1*), le carbohydate (*N-acetylgalactosamine 4-0*) sulfotransferase 8 (*CHST8*) l'interleukine 1 receptor-like 1/interleukine 18 récepteur 1 (*IL1RL1/IL18RI*), la dipeptidyl-peptidase 10 (*DPP10*), la phosphodiesterase 4D (*PDE4D*) ou encore le gène *DENND1B* ayant un rôle dans la régulation négative du récepteur T à l'antigène (TCR) en contexte d'inflammation Th2 [32,33]. Les résultats d'études de gènes candidats ont rapporté une association possible entre l'asthme et l'IMC via les gènes *PRKCA*, *LEP*, et *ADRB3* [28], tous impliqués dans le métabolisme énergétique. Une étude sur des souris et des sujets humains par Ahangari et al [34] a retrouvé que l'expression du gène *CHI3L1* peut être induite par un régime riche en graisses et que son produit (*chitinase 3-like 1*) pourrait contribuer à la fois à l'obésité et aux symptômes de l'asthme.

b) Epigénétique et microbiote

D'autres facteurs sont à l'origine de l'association asthme et obésité : statut socioéconomique, mode de vie et expositions environnementales. L'occidentalisation du mode de vie avec les changements des habitudes alimentaires et la réduction de l'activité physique jouent aussi un rôle majeur dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme et de l'obésité [35]. En plus du rôle des polymorphismes génétiques, l'asthme de l'obèse pourrait être influencé par une régulation épigénétique [36]. L'épigénétique concerne l'ensemble des mécanismes qui aboutit à une modification réversible de l'expression des gènes sans altération de la structure de l'ADN souvent sous l'effet de facteurs environnementaux [37]. Des travaux récents démontrent que la méthylation de l'ADN sous l'effet de facteurs environnementaux joue un rôle dans le développement de l'asthme et de l'obésité [38,39]. Par ailleurs, le régime alimentaire occidental entraîne des altérations du microbiote intestinal et pourrait majorer le risque de développer des pathologies des voies respiratoires [40]. La colonisation bactérienne intestinale chez le sujet sain joue un rôle clé dans la fermentation des fibres alimentaires via la génération d'acides gras à courte chaîne (AGCC) et d'acides biliaires qui ont des effets anti-inflammatoires extra-intestinaux y compris sur les cellules épithéliales des voies aériennes et

les cellules musculaires lisses [40]. Par exemple, *Bacteroides*, un important producteur d'AGCC, est à un taux réduit au niveau intestinal chez les patients asthmatiques obèses [41]. Des changements précoces dans le microbiote intestinal tel que l'exposition aux antibiotiques tôt dans la vie [42] ou d'autres causes environnementales pourraient modifier la maturation du système immunitaire et entraîner des réponses anormales précipitant l'apparition d'un asthme [43], d'une atopie [44] ou d'une obésité [42]. Au niveau respiratoire, le microbiote des voies respiratoires chez les patients asthmatiques obèses est peu connu. Une étude sur des aspirations bronchiques chez des patients avec asthme sévère a montré que l'IMC était associé à un taux moindre d'éosinophiles au niveau pulmonaire [45] sans lien de causalité déductible cependant.

c) Mécanique ventilatoire

L'obésité a un effet majeur sur la mécanique ventilatoire [46]. Les sujets obèses ont la particularité de respirer à faible volume courant ce qui a pour conséquence de maintenir fermées les petites voies aériennes et donc d'entretenir des défauts de ventilation [46]. Une réduction fonctionnelle du volume pulmonaire peut aussi être observée chez les sujets obèses par compression pulmonaire par le tissu adipeux abdominal [46]. Une diminution de la compliance pulmonaire par une réduction des propriétés élastiques des poumons secondaires à l'infiltration de la paroi thoracique par le tissu adipeux est également un mécanisme suggéré [46]. Les asthmatiques obèses ont aussi une tolérance cardio-respiratoire à l'exercice relativement réduite en grande partie susceptible d'être liée à un déconditionnement et à un mode de vie sédentaire [47].

d) Hyperréactivité bronchique

Concernant l'hyperréactivité bronchique (HRB), en 2001, une étude [48] ne rapportait pas d'association entre la présence d'une HRB et un IMC élevé suggérant que le lien entre symptômes d'asthme et obésité serait simplement le résultat d'un diagnostic accru. Cependant un an plus tard, une cohorte longitudinale de plus de 7000 adultes vient contredire cette hypothèse en observant une association significative entre un IMC élevé et l'HRB [49]. Les données européennes de l'ECRHS, obtenues sur 11 277 participants, ont confirmé que l'HRB augmentait avec l'IMC et que l'association entre l'HRB mesurée par un test de provocation à la méthacholine et l'IMC n'était pas due à un diagnostic accru ou à une perception plus large des symptômes de l'asthme chez les personnes obèses [50]. Cependant, les limites diagnostiques du test de provocation à la méthacholine y compris chez le patient obèse

suspecté d'être asthmatique doivent être connus. En France, la prévalence en population générale de l'HRB est d'environ 20 % [51]. L'obésité ainsi que d'autres pathologies respiratoires peuvent s'accompagner d'une HRB indépendante de l'existence d'un asthme diminuant la spécificité de ce test [52]. Sa sensibilité paraît également être insuffisante pour éliminer formellement le diagnostic d'asthme [53]. Pour ces raisons, les dernières recommandations françaises proposent de réaliser un test de provocation à la méthacholine seulement dans les situations où la probabilité d'asthme est jugée intermédiaire comme des symptômes respiratoires potentiellement évocateurs d'asthme et non en cas de suspicion clinique faible ou forte d'asthme [53].

e) Rôle du tissu adipeux et inflammation systémique

Le rôle du tissu adipeux en médecine humaine a été peu étudié jusqu'à récemment. Le tissu adipeux joue un rôle majeur dans les maladies inflammatoires et notamment dans l'asthme lié à l'obésité [54]. Les macrophages infiltrant le tissu adipeux sont des sources de médiateurs pro-inflammatoires dans l'asthme de l'obèse [27]. Les macrophages du tissu adipeux et notamment les macrophages M1 pro-inflammatoires sont augmentés chez les patients obèses asthmatiques comparativement aux patients obèses non asthmatiques [55]. Les macrophages du tissu adipeux jouent un rôle majeur dans l'inflammation systémique de par la sécrétion d'un large éventail de cytokines tels que le TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*) ou l'IL-6 (interleukine-6) et de médiateurs pro-inflammatoires comme l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) ou encore la protéine chimotactique MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*). Une inflammation systémique à prédominance Th1 est observée chez les sujets obèses [56,57]. Les sujets obèses asthmatiques ont un moins bon contrôle de l'asthme [58], des concentrations plus élevées de médiateurs inflammatoires systémiques [29] (CRP, TNF- α ou l'IL-6 entre autres) et un infiltrat neutrophilique accru dans les voies respiratoires par rapport aux patients non obèses [59,60]. Les adipokines (cytokines sécrétées par les adipocytes) pourraient jouer un rôle dans l'asthme associé à l'obésité. Dans une étude conduite chez des femmes obèses présentant ou non un asthme, les adipokines telles que la leptine et l'adiponectine, étaient significativement plus élevées chez les patientes obèses asthmatiques comparativement aux patientes sans asthme. Cependant, il n'était pas retrouvé d'augmentation de ces cytokines sécrétées par le tissu adipeux dans le lavage broncho-alvéolaire [54]. Néanmoins, les cellules de l'épithélium des voies respiratoires ont des récepteurs aux adipokines et pourraient donc être activées par ces marqueurs inflammatoires [54]. Concernant la leptine, elle semble corrélée à l'hyperactivité bronchique mesurée par le

test de provocation à la méthacholine [54]. Le niveau de leptine est aussi plus élevé et inversement corrélé avec le VEMS, la CVF et le ratio VEMS/CVF chez les adolescents obèses [61,62]. D'autres médiateurs sécrétés par les adipocytes chez l'obèse tels que le CCL-17 (*C-C motif chemokine ligand 17*) ou l'IL-5 pourraient également jouer un rôle dans le phénotype de l'asthme lié à l'obésité même si cela reste à confirmer [63]. Cependant, les adipokines sont loin d'expliquer à elles seules la physiopathologie de l'asthme associée à l'obésité. La plupart des publications existantes sont basées sur des études transversales, et le rôle des adipokines n'est pas encore bien défini dans la physiopathologie de ce type d'asthme.

f) Mode de vie et nutrition :

Il est bien démontré que l'alimentation joue un rôle majeur dans le développement de l'obésité et des données récentes montrent l'effet du régime alimentaire sur l'asthme. La consommation d'un régime alimentaire occidental contenant des nutriments riches en acides gras saturés et des rations faibles en fruits et légumes est associé à une augmentation de l'incidence de l'asthme et ce indépendamment de l'IMC [64]. Le régime occidental a des effets pro-inflammatoires systémiques mais également au niveau des voies aériennes chez les sujets asthmatiques [65,66]. Un régime riche en acides gras saturés et pauvre en fruits et légumes est également associé à un asthme plus sévère [67]. Les boissons sucrées et autres sodas seraient associés à un risque accru de développer de l'asthme chez l'enfant et à une augmentation des hospitalisations pour asthme chez l'adulte [68,69]. Les oméga-3 et 6 sont associés respectivement à une incidence plus faible de l'asthme chez l'adulte et à un risque plus élevé d'asthme chez l'enfant [70,71]. Après un repas riche en graisse et en sucre, les marqueurs inflammatoires systémiques et l'hyperréactivité bronchique sont plus marqués chez les sujets obèses comparativement aux sujets sans surpoids [72]. L'ingestion d'un seul repas riche en acides gras saturés augmente l'infiltration neutrophilique des voies aériennes et diminue la réponse aux bronchodilatateurs [72]. Contrairement au régime occidental, un régime riche en fruits et légumes a un effet bénéfique sur l'asthme et réduit le risque de développer un asthme [67]. L'apport alimentaire en fruits ($\geq 300\text{g}$) est associé à un meilleur contrôle de l'asthme chez les adultes [73]. L'apport alimentaire de poisson, de fruits, de noix et de légumes a été associé de façon bénéfique aux symptômes d'asthme dans plusieurs études épidémiologiques [74–76] menées au cours du cycle de vie, obèse ou non obèses inclus. En France, l'étude transversale menée auprès de 7432 écoliers âgés de 9 à 11 ans dans six villes (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Reims et Strasbourg) a souligné l'effet protecteur d'un régime alimentaire équilibré comprenant des fruits, de la viande et du poisson

sur l'asthme et les allergies bien qu'aucun aliment étudié n'ait un effet direct concernant l'hyperréactivité bronchique [77]. La sédentarité est identifiée comme un facteur de risque de mauvais contrôle de l'asthme, d'une moins bonne qualité de vie et d'une utilisation plus fréquente de soins [20,78–83]. L'effet indépendant de la sédentarité dans le phénotype asthme et obésité est difficile à explorer car l'obésité est un facteur confondant réel. Dans une étude américaine récente, les auteurs ont retrouvé que les femmes obèses très actives développaient plus d'asthme que les patientes obèses inactives avec un OR ajusté de 1,81 (IC 95% 1,57-2,09) [84]. Une autre étude avait retrouvé que la prise de poids était associée à l'asthme chez les femmes indépendamment de l'activité physique [9]. Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître le réel impact de la sédentarité sur l'asthme associé à l'obésité.

-Au niveau physiopathologique, une prédisposition génétique est suggérée, avec de multiples gènes, concernés, en lien avec l'immunité et le métabolisme énergétique.

-Le statut socioéconomique, le mode de vie occidental (alimentation, réduction de l'activité physique) et les expositions environnementales participent au développement de l'asthme et de l'obésité via probablement une implication de l'épigénétique.

-La composition du microbiote intestinal, modifié par les régimes alimentaires, majorerait les risques d'atteinte des voies respiratoires.

5) Difficultés diagnostiques

Il n'existe pas de définition consensuelle du phénotype asthme et obésité. Le diagnostic repose habituellement sur la présence concomitante d'une obésité et d'un asthme ce qui présente de nombreuses difficultés en pratique. Le diagnostic de l'asthme est complexe compte-tenu des potentiels diagnostics différentiels habituellement observés et du peu de spécificités des symptômes cliniques. Selon les données de la littérature, le diagnostic d'asthme ne semble pas plus difficile à établir chez les patients obèses que chez les patients sans surpoids. Dans une étude prospective réalisée sur 540 patients ayant bénéficié d'un diagnostic d'asthme par un médecin, 496 (242 obèses et 254 non obèses) ont pu être évalués de façon rigoureuse avec un test de réversibilité au salbutamol et un test à la méthacholine pour établir un diagnostic d'asthme [85]. L'asthme a finalement été exclu dans 31,8% des sujets obèses et dans 28,7% des sujets non obèses. Le surdiagnostic de l'asthme n'était donc pas plus susceptible de se produire chez les personnes obèses que chez les personnes non obèses ($p = 0,46$) [85]. La même équipe canadienne a récemment confirmé ces données avec 30% à 35% de diagnostics erronés après évaluation complète chez des sujets adultes déclarant un diagnostic d'asthme [86]. Ceci peut s'expliquer par différentes raisons. D'une part, les diagnostics différentiels cliniques de l'asthme sont nombreux. D'autre part, chez les sujets

obèses, les erreurs diagnostiques sont également largement observées. Dans une cohorte de patients obèses qui se déclaraient comme asthmatiques, 36,3% n'avaient pas la moindre hyperréactivité bronchique [87]. Un diagnostic erroné d'asthme chez les sujets obèses peut aussi être attribuable à une augmentation de la perception de la dyspnée [88]. De manière intéressante d'un point de vue clinique, les scores de qualité de vie de l'asthme sont plus corrélés à l'IMC qu'à l'inflammation bronchique et au degré d'hyperréactivité bronchique soulignant l'impact de la surcharge pondérale sur la perception de l'asthme [87]. Le surdiagnostic de l'asthme chez les patients obèses ne doit pas faire oublier qu'il existe également un sous-diagnostic de l'asthme chez ces patients par une banalisation des symptômes respiratoires qui sont mis par erreur sur le compte du surpoids [89]. Il semble donc légitime d'utiliser un test de provocation bronchique en cas de doute diagnostique avec toutes les réserves émises au paragraphe précédent sur la rentabilité du test à la méthacholine [53]. Par ailleurs, comme pour tout patient asthmatique, le VEMS est une mesure objective utile pour le suivi des patients obèses asthmatiques [90]. Pour le suivi, il paraît intéressant de mentionner que le phénotype obésité et asthme tardif de l'adulte est associé à un FE_{NO} réduit [91] avec une relation inverse entre l'IMC et le NO expiré [92] pouvant limiter l'utilité du FE_{NO} comme outil de surveillance de l'asthme chez l'obèse.

-Diagnostiquer un asthme chez des patients obèses, ne semble pas plus difficile, que chez les patients sans surpoids, mais 30% à 35% de diagnostics sont erronés, après évaluation des données complètes, avec un double risque de sur-diagnostic ou de sous-diagnostic de l'asthme (d'où l'importance du test d'hyperréactivité bronchique).

-Le phénotype obésité-asthme tardif de l'adulte est associé à un FENO réduit, ce qui limite son utilisation.

6) La place des comorbidités

L'asthme et l'obésité partagent des comorbidités communes comme le reflux gastro-oesophagien (RGO) et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). L'obésité augmente d'un facteur 1,5 à 2 le risque de développer un RGO [93] et est considérée comme un facteur de risque majeur dans la survenue et la progression du SAOS [94]. Le RGO semble augmenter significativement le risque de développer un asthme via notamment les micro-inhalations de liquide gastrique à l'origine d'une inflammation bronchique [95]. Inversement, un mauvais contrôle de l'asthme peut entraîner la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage et entraîner une aggravation du reflux chez l'obèse ou le non-obèse [95]. Dans une étude réalisée spécifiquement chez les sujets obèses, le SAOS, mais pas le RGO, semble

associé à un moins bon contrôle de l'asthme [96]. La recherche de ces 2 comorbidités à l'interrogatoire est primordiale chez les sujets obèses asthmatiques et une polygraphie ventilatoire nocturne doit être réalisée au moindre doute diagnostique. La mise en route d'un traitement par pression positive continue pourrait permettre d'améliorer le contrôle de l'asthme chez des patients ayant un SAOS sévère [97]. Les dysfonctions ventilatoires (DV) comme le syndrome d'hyperventilation (SHV) sont largement observées chez les sujets asthmatiques et gênent l'évaluation car les patients peuvent se plaindre d'une dyspnée qui n'est pas liée à la maladie asthmatique. Les sujets obèses asthmatiques ne semblent pas avoir un excès de risque de développer une DV comparativement aux sujets normo pondéraux [97]. La DV est tout de même largement observée chez les sujets obèses asthmatiques puisque 37,5% ont une exploration en faveur d'une DV [97]. Les comorbidités psychologiques doivent également être recherchées chez les patients asthmatiques obèses. En effet, l'obésité est associée à l'anxiété et à la dépression [98] ce qui est également le cas de l'asthme et notamment de l'asthme sévère [99]. Les désordres métaboliques étaient peu étudiés jusqu'à récemment chez les asthmatiques et les études récentes ont remarqué une association significative entre les pathologies métaboliques et l'asthme notamment chez le sujet obèse [100]. Le diabète de type II, l'asthme et l'obésité sont fortement associés à l'âge adulte [101]. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie peuvent contribuer à l'HRBNS et au remodelage des voies respiratoires [102,103]. Le syndrome métabolique est un facteur de risque d'asthme et est associé à une fonction pulmonaire altérée [104,105]. Ceci justifie la recherche d'une pathologie métabolique chez les sujets obèses asthmatiques. L'effet du traitement anti-diabétique sur le contrôle de l'asthme a été suggéré mais n'a pas été retrouvé dans des études prospectives [106]. Les pathologies cardiovasculaires notamment coronariennes sont également associées à l'asthme surtout dans un contexte d'asthme sévère cortico-dépendant [107,108].

- Asthme et obésité partagent des comorbidités communes, toujours à rechercher : le reflux gastro-oesophagien et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (demandez une polygraphie au moindre doute !).

-S'enquérir aussi des comorbidités psychologiques (anxiété-dépression), d'un éventuel syndrome d'hyperventilation, d'anomalies métaboliques (diabète de type II..) et/ou coronariennes.

7) Traitements du phénotype asthme et obésité.

a) Thérapies inhalées

Les patients asthmatiques obèses ont globalement un asthme moins bien contrôlé que les sujets asthmatiques non obèses et sont également plus à risque d'être hospitalisés pour une exacerbation d'asthme [109,110]. Ceci pourrait provenir en partie de la résistance des patients asthmatiques obèses aux thérapeutiques habituellement utilisées [111]. Bien que la corticothérapie inhalée, associée ou non à un bronchodilatateur de longue durée d'action, ait une efficacité sur le contrôle de l'asthme chez les sujets obèses, l'effet est plus faible que chez les patients non-obèses [59]. L'effet des corticoïdes inhalés est également moindre sur la fonction pulmonaire et la prévention des exacerbations chez les sujets obèses [112,113]. Sur le plan moléculaire, l'insensibilité aux glucocorticostéroïdes dans le phénotype asthme-obésité semble lié à une altération de l'induction de la MAP-1 kinase (*Mitogen-activated protein -1 kinase*), protéine de signalisation impliquée dans les réponses aux stéroïdes [114]. L'efficacité des thérapeutiques inhalées de fond par rapport au montelukast reste vraie chez les sujets obèses asthmatiques [115,116]. Les traitements de secours semblent avoir une efficacité conservée chez les sujets obèses [117]. Ces données signifient qu'il semble légitime de traiter les patients obèses asthmatiques selon les recommandations valables chez les sujets non obèses, cependant le risque d'une efficacité moindre est bien présent et il paraît logique d'intégrer le sujet obèse asthmatique dans une prise en charge globale associant des règles hygiéno-diététiques et un exercice physique régulier.

b) Complication de la corticothérapie orale

En plus de la réponse amoindrie des patients asthmatiques obèses au traitement inhalé [111], se pose le problème de l'utilisation des corticostéroïdes oraux chez ces patients. L'asthme sévère expose à un risque plus élevé d'obésité tous sexes confondus avec un OR ajusté de 1.32 (IC 95% 1.21–1.44) [118] avec un effet plus prononcé chez les femmes avec un OR ajusté de 1.4 (IC 95% 1.2-1.8) [119]. Il a été montré que l'utilisation d'une corticothérapie orale augmente le risque d'obésité chez les asthmatiques sévères avec respectivement un OR ajusté de 1.8 (IC 95% 1.3-2.4) et 2.8 (IC 95% 2.2-3.5) chez les hommes et les femmes en cas de forte dose de corticostéroïdes oraux (défini comme une prise régulière ou plus de quatre prescriptions par an sur deux années consécutives) [119]. Le recours accru au système de santé, les coûts majorés et les complications parfois sévères liées à l'utilisation des corticoïdes oraux [120] incombent au clinicien une évaluation rigoureuse du contrôle de l'asthme et des effets indésirables potentiels de cette prescription. L'optimisation des stratégies d'épargne visant à une utilisation à court terme à dose efficace la plus faible possible ou le recours aux biothérapies semble donc primordiale en particulier chez l'obèse. Les interventions non

médicamenteuses sont également primordiales afin de limiter les complications des traitements médicamenteux au long cours.

c) Règles hygiéno-diététiques

Parmi les interventions non médicamenteuses, la perte de poids obtenue grâce à des règles hygiéno-diététiques présente un effet bénéfique sur le contrôle de l'asthme [121,122]. Elle est à l'origine d'une diminution des exacerbations, des hospitalisations et d'une amélioration de la qualité de vie et des épreuves fonctionnelles respiratoires [123]. Dans l'étude prospective randomisée conduite par Dias-Junior et al chez des patients souffrant d'asthme sévère non contrôlé et d'obésité modérée, la diminution d'un IMC moyen de 39,88 à 34 kg/m² améliore significativement les scores de contrôle de l'asthme et de qualité de vie lorsqu'ils sont comparés aux asthmatiques obèses qui ont maintenu leur poids [121]. Une étude a également mis en place un programme de restriction alimentaire de 14 semaines, entraînant chez les patients une perte de poids de 14,5% avec une amélioration significative du VEMS et de la CVF [124]. Dans cette étude, les sujets du groupe avec restriction calorique avaient considérablement réduit l'utilisation des médicaments de secours par rapport aux contrôles, et, dans l'année qui a suivi l'intervention, ils avaient significativement moins d'exacerbations d'asthme [124].

d) Exercice physique

Un réentraînement à l'effort a également un effet bénéfique sur le contrôle de l'asthme. Dans une étude brésilienne, des patients obèses étaient randomisés pour recevoir un régime diététique soit associé à un réentraînement à l'effort pour le bras intervention soit associé à des étirements pour le bras contrôle [125]. Le réentraînement à l'effort se faisait 2 fois par semaine pendant 3 mois par un kinésithérapeute avec exercices en résistance et aérobiques à 50-75% du pic de la VO₂. Comparativement au groupe contrôle, l'amélioration du score de contrôle de l'asthme était supérieure pour les patients ayant reçu l'association d'une intervention diététique et d'un réentraînement à l'effort. Fait intéressant, les concentrations dans le sang des cytokines de l'inflammation s'amélioraient significativement dans le bras réentraînement à l'effort par rapport au bras contrôle [125]. L'exercice physique permet également d'avoir un effet sur les comorbidités [126]. L'association d'un régime diététique à l'exercice physique a une meilleure efficacité que des mesures prises isolément [126]. Dans une autre étude randomisée australienne, l'intervention diététique (basée sur un régime hypocalorique avec deux repas par jour), l'exercice physique ou les deux combinés

permettaient une amélioration significative du score de qualité de vie [122]. Cependant, l'association d'un régime hypocalorique et de l'exercice physique était plus efficace que ces mesures prises isolément sur le contrôle de l'asthme [122]. Une perte de poids entre 5 et 10% semblait suffisante pour améliorer significativement le contrôle de l'asthme [122].

e) Education thérapeutique

Les mesures non pharmacologiques doivent s'inscrire dans un programme de réhabilitation respiratoire en association avec l'éducation thérapeutique. L'ensemble des données de la littérature justifie d'intégrer les patients dans des programmes multidisciplinaires capables de prendre en charge à la fois le régime diététique et le réentraînement à l'effort. L'implication de différents professionnels de santé tels que les nutritionnistes, les diététiciens, les kinésithérapeutes, les pneumologues est primordiale pour amorcer l'adhésion à un tel programme et assurer une perte de poids significative et durable sur le long terme. Un programme d'éducation thérapeutique spécifique pour les sujets obèses asthmatiques est nécessaire pour mettre en place l'ensemble des mesures non pharmacologiques.

f) Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est une technique chirurgicale qui consiste à réduire le volume de l'estomac ou à diminuer l'absorption des aliments en excluant une partie de l'intestin. Les quatre principales procédures chirurgicales sont l'anneau gastrique ajustable, la gastroplastie longitudinale (*Sleeve gastrectomy*), le *by-pass* gastrique, la déviation bilio-pancréatique [127]. Ces techniques sont très efficaces pour entraîner une perte de poids conséquente puisque les patients ont bénéficié d'une diminution de leur IMC de 12 à 17 kg/m² à 5 ans [128]. L'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur la sévérité, le contrôle ou la charge thérapeutique a été suggéré dans l'asthme dès la fin des années 90 avec l'anneau gastrique ajustable [129,130]. Cette technique est actuellement supplantée par les autres techniques compte-tenu d'un effet plus modeste sur la perte de poids. Dans une large étude rétrospective incluant 2562 patients asthmatiques, la chirurgie bariatrique, quelle que soit la procédure, permettait une réduction significative de la charge thérapeutique à 1 an [131]. Alors que tous les patients avaient un traitement à visée respiratoire avant la procédure, 39,3% ont arrêté tous médicaments à un an. Un arrêt des bronchodilatateurs était observé chez 42% des patients et 41% arrêtaient la corticothérapie inhalée. En analyse multivariée, la seule donnée associée à une moindre efficacité de la chirurgie bariatrique était l'utilisation d'un anneau gastrique ajustable. Une réduction des traitements inhalés de 49% à 1 an de la chirurgie bariatrique a été

retrouvée dans une autre étude [132]. Une amélioration significative du score ACQ a été observée chez des patients asthmatiques obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (sans détail sur la procédure) sans différence statistique avec des sujets asthmatiques obèses n'ayant pas été opérés [133]. Dans cette étude, le score de qualité de vie AQLQ (*Asthma quality of life questionnaire*) s'améliorait significativement chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique mais pas chez les patients n'ayant pas été opérés. Une réduction du nombre de visites aux urgences de 54% a été notée dans l'année qui suit la chirurgie bariatrique comparativement à la période avant chirurgie mais il n'existait pas de modification du nombre global d'exacerbations [134]. La chirurgie bariatrique est à l'origine également d'une amélioration de l'hyperréactivité bronchique [123,135]. Dans une étude prospective avec un petit échantillon de patients, une amélioration de la PD₂₀ de 0,8 à 6,2 mg/ml au test à la métacholine a été observée après chirurgie [135]. Dans cette étude, le VEMS passait de $95 \pm 15\%$ avant chirurgie à $106 \pm 10\%$ après chirurgie. L'amélioration était également significative pour la capacité vitale et la capacité résiduelle fonctionnelle. L'effet sur l'hyperréactivité bronchique est significatif pour les patients ayant des IgE totales normales alors que ce n'est pas le cas pour les patients avec des IgE totales élevées [123]. Un effet sur les petites voies aériennes a également été observé et cet effet est plus marqué chez les patients obèses ayant un profil inflammatoire Th2 faible [136,137]. L'effet sur le contrôle de l'asthme, la charge thérapeutique ou la fonction pulmonaire semble persister à 5 ans de la chirurgie bariatrique [138,139]. Cependant, bien que la chirurgie bariatrique apparaisse intéressante pour la prise en charge des patients obèses, le niveau de preuve est encore faible [140]. De plus, tous les patients ne peuvent y avoir accès. En effet, la Haute Autorité de Santé recommande la réalisation d'une chirurgie bariatrique après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit chez des patients obèses avec un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ et $< 40 \text{ kg/m}^2$ associé à des troubles respiratoires sévères. Le recours à la chirurgie bariatrique chez les patients obèses asthmatiques pose parfois la question des potentielles complications après la chirurgie et des précautions à prendre avant la chirurgie. Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'asthme sur les complications post-opératoires dans les 6 mois [141] ou sur la mortalité liée à l'intervention [142]. Cependant l'asthme est associé à une augmentation de la durée d'hospitalisation [143] et une tendance aux visites aux urgences [144] dans les suites d'une chirurgie bariatrique. Le bilan et la préparation des patients asthmatiques avant une chirurgie bariatrique a été peu étudié. Une fonction pulmonaire anormale est associée à des complications post-opératoires uniquement chez les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil ou décrivant des

symptômes respiratoires [145]. Il semble donc logique d'une part de traiter de manière optimale l'asthme selon les recommandations en vigueur et de dépister à l'interrogatoire et par polygraphie ventilatoire un syndrome d'apnées du sommeil afin de mettre en route un traitement adapté. La réalisation d'une réhabilitation respiratoire a été suggérée mais le niveau de preuve est insuffisamment pour connaître l'apport d'une telle pratique [145]. Les patients asthmatiques sévères semblent éligibles à la chirurgie bariatrique mais une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour optimiser les traitements des patients avant la chirurgie [146].

g) Biothérapies chez les patients obèses avec asthme sévère

L'essor des anticorps monoclonaux a révolutionné et révolutionnera dans les années à venir la prise en charge de l'asthme sévère. L'efficacité notable des anticorps anti-IgE ou des anticorps anti-IL5 sur la réduction des exacerbations a été démontrée dans l'asthme sévère [147,148]. Cependant aucune étude n'a spécifiquement analysé les effets des biothérapies chez les sujets obèses asthmatiques. Concernant l'omalizumab, anticorps anti-IgE, les recommandations posologiques se basent sur la concentration d'IgE totales et sur le poids [149]. Or une majorité des patients obèses sont souvent hors table. Dans une étude réalisée à partir des données du registre australien d'asthme sévère, les auteurs ont analysé la réponse à l'omalizumab et ont constaté qu'une bonne réponse clinique (amélioration du score *Asthma Control Questionnaire*) était moins fréquente chez les patients obèses par rapport aux patients non-obèses (41% contre 66%, respectivement, $p = 0,017$) [99]. Cependant lorsque les patients obèses-asthmatiques répondaient au traitement, l'amélioration moyenne du score de contrôle de l'asthme était significative, et semblable aux répondants non-obèses [99]. L'augmentation du VEMS observée avec l'omalizumab est moins prononcée chez les patients obèses [150,151]. L'IL-5 est une cytokine clé dans le développement de l'inflammation à éosinophile dans l'asthme. Il est maintenant clairement démontré que l'anticorps anti-IL5 (mépilizumab) ou l'anti-IL5 récepteur (benralizumab) sont très efficaces dans les asthmes éosinophiliques avec une réduction significative des exacerbations et une amélioration de la qualité de vie [152,153]. Chez les patients obèses asthmatiques, l'efficacité des anticorps anti-IL5 et des anti-IL5R est discordante selon les études. Dans une étude post-hoc, le mepolizumab semble être plus efficace sur la réduction des exacerbations chez les patients obèses asthmatiques comparativement aux patients asthmatiques non obèses [154]. Inversement, une analyse en sous-groupe de l'étude SIROCCO a retrouvé une absence d'efficacité du benralizumab (anti-IL5R) chez les patients ayant un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ [155]. Le benralizumab avait une efficacité

sur la réduction des exacerbations chez les sujets obèses, uniquement si le nombre d'exacerbations avant traitement était supérieur ou égal à 3 sur l'année écoulée [155]. La supériorité d'efficacité des anti-IL5 comparativement aux anti-IL5R chez l'obèse pourrait venir d'une rétention des éosinophiles dans les tissus et une moindre efficacité des anticorps dirigés contre le récepteur présent sur les cellules cibles [99].

h) Autres interventions

L'obésité est également associée à une susceptibilité plus grande aux infections virales telles que la grippe [156] et aux infections bactériennes [157]. Selon le calendrier vaccinal 2018, ce surrisque souligne la nécessité d'une vaccination anti-grippale annuelle chez les patients obèses avec un IMC > 40 kg/m² et/ou présentant un asthme sévère [158]. La vaccination anti-pneumococcique se justifie chez les patients asthmatiques sévères sous traitement au long cours et chez les patients diabétiques non équilibrés malgré un régime diététique simple [158].

-Au niveau thérapeutique, chez les sujets asthmatiques obèses, outre des règles hygiéno-diététiques, l'exercice physique régulier est recommandé

Une perte de poids entre 5 et 10 % et le réentraînement à l'effort, sont bénéfiques sur le contrôle de l'asthme

-L'effet des corticoïdes inhalés et du montelukast, sont moindres chez les patients obèses; une prise en charge pluridisciplinaire, en association avec l'éducation thérapeutique, est justifiée.

-Chez des patients obèses (IMC \geq 40 kg/m² ou un IMC \geq 35 kg/m² et < 40 kg/m²), associé à des troubles respiratoires sévères, la chirurgie bariatrique est recommandée par la HAS, en cas d'échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit -

- Les résultats des biothérapies sont discordants; avec l'omalizumab, on constate plutôt une réponse moins bonne chez les patients obèses; l'efficacité des anticorps anti-IL5 et des anti-IL5R est contradictoire selon les études.

-Chez les patients asthmatiques obèses, le surrisque d'infections virales, justifie la vaccination grippale et anti-pneumococcique.

Conclusion

L'augmentation de l'incidence et de la prévalence à la fois de l'asthme et de l'obésité est un enjeu de santé publique majeur que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. L'association de l'asthme à l'obésité est une entité à part entière avec des caractéristiques physiologiques propres. Les mécanismes sous-jacents potentiels comprennent une composante génétique, des facteurs

nutritionnels, des modifications du microbiote intestinal, une inflammation systémique, des anomalies métaboliques, des changements dans l'anatomie et la fonction pulmonaire. Il convient d'effectuer une démarche de soins complète en précisant chez le sujet asthmatique le poids, l'IMC, le mode de vie, les comorbidités, etc. La composante psychosociale ne doit également pas être oubliée afin d'identifier les obstacles à la perte de poids et les causes d'une possible non-observance du traitement médical. Les interventions non pharmacologiques comme l'exercice physique et le régime alimentaire sont primordiales et aident à améliorer le contrôle de l'asthme. A l'avenir, il paraît important que les études continuent de préciser les spécificités de ce phénotype afin d'en améliorer la prise en charge.

Points clés

- L'asthme et l'obésité sont deux maladies dont la prévalence est en augmentation constante ces dernières années.
- Le lien épidémiologique entre l'asthme et l'obésité a été suggéré depuis la fin des années 90.
- Le risque relatif chez les sujets obèses de développer un asthme se situe entre 1,6 et 3,00 selon les études.
- L'absorptiométrie bi-énergétique est aujourd'hui considérée comme la méthode de référence dans l'évaluation de la composition corporelle et renforce les données épidémiologiques de l'association entre l'asthme et l'obésité.
- Deux principaux sous-phénotypes sont décrits :
 - 1) Le phénotype asthme et obésité de début précoce concerne des enfants asthmatiques allergiques avec une inflammation à prédominance éosinophilique dont l'obésité complique la prise en charge.
 - 2) Le phénotype à début tardif est caractérisé par un asthme d'apparition retardée se développant comme conséquence de l'obésité, sans inflammation à éosinophile et touchant préférentiellement le sexe féminin.
- De nombreux facteurs sont à l'origine de l'association asthme et obésité : statut socio-économique, mode de vie et expositions environnementales, prédisposition génétique, microbiote intestinal.
- L'obésité a un effet majeur sur la mécanique ventilatoire par la réduction fonctionnelle du volume pulmonaire, la diminution de la compliance pulmonaire, l'augmentation de

l'hyperréactivité bronchique non spécifique dont il faut tenir compte pour la réalisation et l'interprétation de test de provocation bronchique.

- Les sujets obèses asthmatiques ont un moins bon contrôle de l'asthme, des concentrations plus élevées de médiateurs inflammatoires systémiques et un infiltrat inflammatoire accru dans les voies respiratoires par rapport aux patients non obèses.
- La consommation d'un régime alimentaire occidental contenant des nutriments riches en acides gras saturés et des rations faibles en fruits et légumes est associé à une augmentation de l'incidence de l'asthme.
- L'asthme et l'obésité partagent de nombreuses comorbidités communes comme le reflux gastro-oesophagien (RGO), le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Les dysfonctions ventilatoires (DV) comme le syndrome d'hyperventilation (SHV), les comorbidités psychologiques et les désordres métaboliques doivent également être recherchés chez l'asthmatique obèse.
- Le traitement médicamenteux des patients obèses asthmatiques est identique aux non obèses même si les traitements inhalés semblent avoir une moindre efficacité chez les sujets obèses.
- Un régime alimentaire adapté et un réentraînement à l'effort permettent une amélioration significative du score de qualité de vie de l'asthme. Ces mesures ont un effet bénéfique réel sur le contrôle de l'asthme et les comorbidités chez les sujets obèses.
- Les patients asthmatiques obèses après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit ayant un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ et $< 40 \text{ kg/m}^2$ associé à des troubles respiratoires sévères sont éligibles à la chirurgie bariatrique dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. La chirurgie bariatrique semble avoir un effet positif sur le contrôle de l'asthme et la réduction des exacerbations.
- Concernant la réponse aux biothérapies dans l'asthme sévère en contexte d'obésité, il est nécessaire d'avoir plus de recul bien qu'il semble exister des différences de réponse à ces traitements.

Références :

- [1] OMS | Asthme. WHO n.d. <http://www.who.int/topics/asthma/fr/> (accessed August 8, 2018).
- [2] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. Questions d'économie de la santé IRDES no 138. 2008. <http://www.irdes.fr/>. n.d.
- [3] Obésité et surpoids. World Health Organ n.d. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed August 26, 2018).
- [4] The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
- [5] Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1557-1563.e5.
- [6] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
- [7] Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999;54:396–402.
- [8] Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582–8.
- [9] Beckett WS, Jacobs DR, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma Is Associated with Weight Gain in Females but Not Males, Independent of Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2045–50.
- [10] Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002;155:191–7.
- [11] Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Järvelin M-R. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002;12:166–70.
- [12] Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002;122:1256–63.
- [13] Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med* 2003;97:273–80.

- [14] Ford E. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897–909.
- [15] Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of Asthma Symptoms during Adolescence: Role of Obesity and Age at the Onset of Puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78–85
- [16] Chinn S. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J* 2006;28:763–71.
- [17] Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, De Marco R, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study: Risk factors of new-onset asthma in adults. *Allergy* 2010;65:1021–30.
- [18] Ford ES. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004;24:740–4.
- [19] Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661–6.
- [20] Barros R, Moreira P, Padrão P, Teixeira VH, Carvalho P, Delgado L, et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity. *Clin Nutr* 2017;36:1068–74.
- [21] Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:566–72.
- [22] Forno E, Acosta-Pérez E, Brehm JM, Han Y-Y, Alvarez M, Colón-Semidey A, et al. Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1308-1314.e5.
- [23] Forno E, Han Y-Y, Libman IM, Muzumdar RH, Celedón JC. Adiposity and Asthma in a Nationwide Study of Children and Adults in the United States. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:322–30.
- [24] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23.
- [25] Holguin F. Obesity as a risk factor for increased asthma severity and allergic inflammation; cause or effect? *Clin Exp Allergy* 2012;42:612–3.
- [26] Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:601–8.

- [27] Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486-1493.e2.
- [28] Sordillo J, Raby BA. Gene Expression Profiling in Asthma. In: Brasier AR, editor. *Heterog. Asthma*, vol. 795, Boston, MA: Springer US; 2014, p. 157–81.
- [29] Sutherland TJT, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, et al. The Association between Obesity and Asthma: Interactions between Systemic and Airway Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:469–75.
- [30] Todd DC, Armstrong S, D’Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1049–54.
- [31] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Upham JW, Wood LG. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype. *Allergy* 2016;71:1037–47.
- [32] Melén E, Granell R, Kogevinas M, Strachan D, Gonzalez JR, Wjst M, et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:463–74.
- [33] Fiuza BSD, Silva M de J, Alcântara-Neves NM, Barreto ML, Costa R dos S, Figueiredo CA. Polymorphisms in DENND1B gene are associated with asthma and atopy phenotypes in Brazilian children. *Mol Immunol* 2017;90:33–41.
- [34] Ahangari F, Sood A, Ma B, Takyar S, Schuyler M, Qualls C, et al. Chitinase 3-like-1 Regulates Both Visceral Fat Accumulation and Asthma-like Th2 Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:746–57.
- [35] Emmett PM, Jones LR. Diet, growth, and obesity development throughout childhood in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Nutr Rev* 2015;73:175–206.
- [36] Palmer DJ, Huang R-C, Craig JM, Prescott SL. Nutritional Influences on Epigenetic Programming. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:825–37.
- [37] Dart A. Epigenetics: Methylating patterns. *Nat Rev Cancer* 2018;18:206–206.
- [38] Salam MT, Zhang Y, Begum K. Epigenetics and childhood asthma: current evidence and future research directions. *Epigenomics* 2012;4:415–29.
- [39] Huang Q, Ma C, Chen L, Luo D, Chen R, Liang F. Mechanistic Insights Into the Interaction Between Transcription Factors and Epigenetic Modifications and the Contribution to the Development of Obesity. *Front Endocrinol* 2018;9.
- [40] Shore SA, Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome–Metabolome Interactions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:609–17.

- [41] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–131.
- [42] Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. *JAMA Pediatr* 2014;168:1063.
- [43] Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, Simonato L, et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol* 2016;31:85–94.
- [44] Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Björkstén B, Collado MC, Mira A, et al. Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1017-1025.e14.
- [45] Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:874–84.
- [46] Mahadev S, Farah CS, King GG, Salome CM. Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:438–43.
- [47] Spivak H, Hewitt MF, Onn A, Half EE. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 U.S. patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. *Am J Surg* 2005;189:27–32.
- [48] Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4–8.
- [49] Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581–5.
- [50] Chinn S, Jarvis D, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey*. *Thorax* 2002;57:1028–33.
- [51] Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999: This Official Statement of the American Thoracic Society Was Adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
- [52] Cockcroft DW. Direct Challenge Tests. *Chest* 2010;138:18S-24S.
- [53] Plantier L, Beydon N, Chambellan A, Degano B, Delclaux C, Dewitte J-D, et al. Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire. *Rev Mal Respir* 2018;35:759–75.

- [54] Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P, et al. Obesity and Asthma: An Inflammatory Disease of Adipose Tissue Not the Airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:598–605.
- [55] Periyalil HA, Wood LG, Wright TA, Karihaloo C, Starkey MR, Miu AS, et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. *Clin Exp Allergy* 2018;48:641–9.
- [56] Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil Infiltration and Systemic Vascular Inflammation in Obese Women. *Reprod Sci* 2010;17:116–24.
- [57] Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FMH, Buurman WA, Greve JWM. Neutrophil Activation in Morbid Obesity, Chronic Activation of Acute Inflammation. *Obesity* 2009;17:2014–8.
- [58] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011;38:594–602.
- [59] Boulet L-P, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101:2240–7.
- [60] Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103–9.
- [61] Huang F, del-Río-Navarro BE, Torres-Alcántara S, Pérez-Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Saucedo-Ramírez OJ, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma* 2017;54:153–61.
- [62] Eising JB, Uiterwaal CSPM, Evelein AMV, Visseren FLJ, van der Ent CK. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J* 2014;43:1189–92.
- [63] Mraz M, Lacinova Z, Drapalova J, Haluzikova D, Horinek A, Matoulek M, et al. The Effect of Very-Low-Calorie Diet on mRNA Expression of Inflammation-Related Genes in Subcutaneous Adipose Tissue and Peripheral Monocytes of Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E606–13.
- [64] Guilleminault L, Williams E, Scott H, Berthon B, Jensen M, Wood L. Diet and Asthma: Is It Time to Adapt Our Message? *Nutrients* 2017;9:1227.
- [65] Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534–43.

- [66] Wood LG, Garg ML, Powell H, Gibson PG. Lycopene-rich treatments modify noneosinophilic airway inflammation in asthma: Proof of concept. *Free Radic Res* 2008;42:94–102.
- [67] Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, Bonini M, Charles D, Reeves T, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. *Allergy* 2016;71:433–42.
- [68] Wright LS, Rifas-Shiman SL, Oken E, Litonjua AA, Gold DR. Prenatal and Early Life Fructose, Fructose-Containing Beverages, and Midchildhood Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:217–24.
- [69] Cisneros R, Gonzalez M, Brown P, Schweizer D. Soda consumption and hospital admissions among Californian adults with asthma. *J Asthma* 2017;54:371–5.
- [70] Li J, Xun P, Zamora D, Sood A, Liu K, Daviglus M, et al. Intakes of long-chain omega-3 (n-3) PUFAs and fish in relation to incidence of asthma among American young adults: the CARDIA study. *Am J Clin Nutr* 2013;97:173–8.
- [71] D’Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA, Lee-Pullen TF, Metcalfe J, Holt BJ, et al. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1206–16.
- [72] Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1133–40.
- [73] Longo C, Bartlett G, Schuster T, Ducharme FM, MacGibbon B, Barnett TA. The obese-asthma phenotype in children: An exacerbating situation? *J Allergy Clin Immunol* 2018.
- [74] Brigham EP, Kolahdooz F, Hansel N, Breysse PN, Davis M, Sharma S, et al. Association between Western diet pattern and adult asthma: a focused review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:273–80.
- [75] Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308–22.
- [76] Han Y-Y, Forno E, Holguin F, Celedón JC. Diet and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:369–74.
- [77] Saadeh D, Salameh P, Caillaud D, Charpin D, De Blay F, Kopferschmitt C, et al. Prevalence and association of asthma and allergic sensitization with dietary factors in schoolchildren: data from the french six cities study. *BMC Public Health* 2015;15.
- [78] Dogra S, Baker J. Physical Activity and Health in Canadian Asthmatics. *J Asthma* 2006;43:795–9.

- [79] Barros R, Moreira A, Fonseca J, Ferraz de Oliveira J, Delgado L, Castel-Branco MG, et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control: Adherence to Mediterranean diet and asthma control. *Allergy* 2008;63:917–23.
- [80] Avallone KM, McLeish AC. Asthma and Aerobic Exercise: A Review of the Empirical Literature. *J Asthma* 2013;50:109–16.
- [81] Cohen SS, Matthews CE, Signorello LB, Schlundt DG, Blot WJ, Buchowski MS. Sedentary and Physically Active Behavior Patterns Among Low-Income African-American and White Adults Living in the Southeastern United States. *PLoS ONE* 2013;8:e59975.
- [82] Matthews CE, Cohen SS, Fowke JH, Han X, Xiao Q, Buchowski MS, et al. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cause-Specific Mortality in Black and White Adults in the Southern Community Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2014;180:394–405.
- [83] Bacon SL, Lemiere C, Moullec G, Ninot G, Pepin V, Lavoie KL. Association between patterns of leisure time physical activity and asthma control in adult patients. *BMJ Open Respir Res* 2015;2:e000083.
- [84] Pharr JR, Coughenour CA, Bungum TJ. An assessment of the relationship of physical activity, obesity, and chronic diseases/conditions between active/obese and sedentary/normal weight American women in a national sample. *Public Health* 2018;156:117–23.
- [85] Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L-P, McIvor RA, FitzGerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Can Med Assoc J* 2008;179:1121–31.
- [86] Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon A. Under-diagnosis and Over-diagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
- [87] Scott S, Currie J, Albert P, Calverley P, Wilding JPH. Risk of Misdiagnosis, Health-Related Quality of Life, and BMI in Patients Who Are Overweight With Doctor-Diagnosed Asthma. *Chest* 2012;141:616–24.
- [88] Carpio C, Villasante C, Galera R, Romero D, de Cos A, Hernanz A, et al. Systemic inflammation and higher perception of dyspnea mimicking asthma in obese subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:718-726.e4.
- [89] van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn G-JM, Mannaerts GH, Njo TL, Taube C, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013;107:1356–64.
- [90] King GG. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J* 2005;25:896–901.

- [91] Kasteleyn MJ, Bonten TN, de Mutsert R, Thijs W, Hiemstra PS, le Cessie S, et al. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study. *Respir Res* 2017;18.
- [92] Holguin F, Comhair SAA, Hazen SL, Powers RW, Khatri SS, Bleecker ER, et al. An Association between l -Arginine/Asymmetric Dimethyl Arginine Balance, Obesity, and the Age of Asthma Onset Phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:153–9.
- [93] El-Serag H. The Association Between Obesity and GERD: A Review of the Epidemiological Evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307–12.
- [94] Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2010;137:711–9.
- [95] Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316–22.
- [96] Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux Disease on Asthma Control in Obesity. *J Asthma* 2011;48:707–13.
- [97] Agache I, Ciobanu C, Paul G, Rogozea L. Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma - incidence and risk factors. *Clin Transl Allergy* 2012;2:18.
- [98] Jorm AF, Korten AE, Christensen H, Jacomb PA, Rodgers B, Parslow RA. Association of obesity with anxiety, depression and emotional well-being: a community survey. *Aust N Z J Public Health* 2003;27:434–40.
- [99] Gibson PG, Reddel H, McDonald VM, Marks G, Jenkins C, Gillman A, et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J* 2016;46:1054–62.
- [100] Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators Inflamm* 2016;2016:1–23.
- [101] Thomsen SF, Duffy DL, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V. Risk of asthma in adult twins with type 2 diabetes and increased body mass index: Type 2 diabetes, obesity and asthma in twins. *Allergy* 2011;66:562–8.
- [102] Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, Tantisira KG, Marsland BJ, Petrache I, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An Emerging Frontier in Lung Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1050–9.

- [103] Vijayakanthi N, Greally JM, Rastogi D. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation. *PEDIATRICS* 2016;137:e20150812–e20150812.
- [104] Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A Possible Association Between Suspected Restrictive Pattern as Assessed by Ordinary Pulmonary Function Test and the Metabolic Syndrome. *Chest* 2008;134:712–8.
- [105] Brumpton BM, Camargo CA, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai X-M. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* 2013;42:1495–502.
- [106] Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1169–79.
- [107] Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3459.
- [108] Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016;71:339–46.
- [109] Hasegawa K, Tsugawa Y, Lopez BL, Smithline HA, Sullivan AF, Camargo CA. Body Mass Index and Risk of Hospitalization among Adults Presenting with Asthma Exacerbation to the Emergency Department. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1439–44.
- [110] Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:507-511.e6.
- [111] Pradeepan S, Garrison G, Dixon AE. Obesity in Asthma: Approaches to Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:434–42.
- [112] Camargo CA, Sutherland ER, Bailey W, Castro M, Yancey SW, Emmett AH, et al. Effect of increased body mass index on asthma risk, impairment and response to asthma controller therapy in African Americans. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1629–35.
- [113] Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1328-1334.e1.
- [114] Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DYM. Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682–7.
- [115] Camargo CA, Boulet L-P, Sutherland ER, Busse WW, Yancey SW, Emmett AH, et al. Body Mass Index and Response to Asthma Therapy: Fluticasone Propionate/Salmeterol versus Montelukast. *J Asthma* 2010;47:76–82.

- [116] Sutherland ER, Camargo CA, Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:20–5.
- [117] Yeh KH, Skowronski ME, Coreno AJ, Seitz RE, Villalba KD, Dickey-White H, et al. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma. *J Asthma* 2011;48:546–52.
- [118] Al Efraij K, Johnson KM, Wiebe D, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. A systematic review of the adverse events and economic impact associated with oral corticosteroids in asthma. *J Asthma* 2018:1–13.
- [119] Barry LE, O’Neill C, Patterson C, Sweeney J, Price D, Heaney LG. Age and Sex Associations with Systemic Corticosteroid-Induced Morbidity in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:2014-2023.e2.
- [120] O’Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2015;70:376–8.
- [121] Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:1368–77.
- [122] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36–49.
- [123] Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-515.e2.
- [124] Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827–32.
- [125] Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FLA, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:32–42.
- [126] Freitas PD, Silva AG, Ferreira PG, Da Silva A, Salge JM, Carvalho-Pinto RM, et al. Exercise Improves Physical Activity and Comorbidities in Obese Adults with Asthma: *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:1367–76.

- [127] Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:160–9.
- [128] Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014;149:275.
- [129] Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 1999;9:385–9.
- [130] Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008;102:102–8.
- [131] Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJO. The Effects of Bariatric Surgery on Asthma Severity. *Obes Surg* 2011;21:200–6.
- [132] Sikka N, Wegienka G, Havstad S, Genaw J, Carlin AM, Zoratti E. Respiratory medication prescriptions before and after bariatric surgery. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:326–30.
- [133] van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn G-J, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015;70:659–67.
- [134] Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo CA. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:288-294.e8.
- [135] Boulet L-P, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106:651–60.
- [136] Al-Alwan A, Bates JHT, Chapman DG, Kaminsky DA, DeSarno MJ, Irvin CG, et al. The Nonallergic Asthma of Obesity. A Matter of Distal Lung Compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1494–502.
- [137] Chapman DG, Irvin CG, Kaminsky DA, Forgione PM, Bates JHT, Dixon AE. Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese: Obesity and airway closure. *Respirology* 2014;19:1170–7.
- [138] Maniscalco M, Zamparelli AS, Vitale DF, Faraone S, Molino A, Zedda A, et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: A pilot study. *Respir Med* 2017;130:69–74.

- [139] Dimitri Miras A, Kamocka A, Patel D, Dexter S, Finlay I, Hopkins JC, et al. Obesity surgery makes patients healthier and more functional: real world results from the United Kingdom National Bariatric Surgery Registry. *Surg Obes Relat Dis* 2018.
- [140] Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, Bonini S, Del Giacco SR, Agache I, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425–39.
- [141] Cawley J, Sweeney MJ, Kurian M, Beane S, New York State Bariatric Surgery Workgroup. Predicting complications after bariatric surgery using obesity-related comorbidities. *Obes Surg* 2007;17:1451–6.
- [142] Tao W, Plecka-Östlund M, Lu Y, Mattsson F, Lagergren J. Causes and risk factors for mortality within 1 year after obesity surgery in a population-based cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:399–405.
- [143] Ballantyne GH, Svahn J, Capella RF, Capella JF, Schmidt HJ, Wasielewski A, et al. Predictors of Prolonged Hospital Stay following Open and Laparoscopic Gastric Bypass for Morbid Obesity: Body Mass Index, Length of Surgery, Sleep Apnea, Asthma and the Metabolic Syndrome. *Obes Surg* 2004;14:1042–50.
- [144] Willson TD, Gomberawalla A, Mahoney K, Lutfi RE. Factors Influencing 30-Day Emergency Visits and Readmissions after Sleeve Gastrectomy: Results from a Community Bariatric Center. *Obes Surg* 2015;25:975–81.
- [145] Clavellina-Gaytán D, Velázquez-Fernández D, Del-Villar E, Domínguez-Cherit G, Sánchez H, Mosti M, et al. Evaluation of Spirometric Testing as a Routine Preoperative Assessment in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2015;25:530–6.
- [146] Toh JJH, Pasupathy S, Poopalalingam RAL, Koh MS. Can Bariatric Surgery be Performed Safely in Patients with Severe Treatment-Resistant Asthma? *Obes Surg* 2014;24:334–6.
- [147] Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- [148] Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013;22:251–7.
- [149] Hew M, Gillman A, Sutherland M, Wark P, Bowden J, Guo M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1407–15.
- [150] Sposato B, Scalese M, Milanese M, Masieri S, Cavaliere C, Latorre M, et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *Eur J Intern Med* 2018;52:78–85.

- [151] Paganin F, Mangiapan G, Proust A, Prudhomme A, Attia J, Marchand-Adam S, et al. Lung function parameters in omalizumab responder patients : An interesting tool? *Allergy* 2017;72:1953–61.
- [152] Tian B, Zhang G, Lou J, Zhou H, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma* 2017:1–10.
- [153] Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390–400.
- [154] Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F, Gordon D, Yancey S. Cluster Analysis and Characterization of Response to Mepolizumab. A Step Closer to Personalized Medicine for Patients with Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1011–7.
- [155] Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016;388:2115–27.
- [156] Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza a virus: Obese/Overweight Response to Influenza. *Obesity* 2013;21:2377–86.
- [157] Ubags NDJ, Stapleton RD, Vernooij JHJ, Burg E, Bement J, Hayes CM, et al. Hyperleptinemia is associated with impaired pulmonary host defense. *JCI Insight* 2016;1.
- [158] <https://vaccination-info-service.fr/> n.d.

Tableau 1 : Détails des études prospectives ayant analysé l'excès de risque d'asthme chez les sujets obèses comparativement aux sujets normo pondéraux. IMC= indice de masse corporelle, IC=intervalle de confiance

Études	Données	Risque relatif	IC 95%
Shaheen et al., 1999 [7]	IMC	Pas d'association	-
Camargo et al., 1999 [115]	IMC \geq 30 kg/m ²	2,7	2,3-3,1
Beckett et al., 2001 [9]	IMC quintile le plus élevé	1,60	1,12-2,30
Chen et al., 2002 [10]	IMC \geq 30 kg/m ²	1,92	1,90-3,41
Xu et al., 2002 [11]	IMC \geq 95 ^e percentile	2,09	1,23-3,57
Guerra et al., 2002 [12]	IMC \geq 28 kg/m ²	2,80	1,75-4,48
Huovinen et al., 2003 [13]	IMC \geq 30 kg/m ²	3,00	1,64-5,50
Ford et al., 2004 [18]	IMC \geq 35 kg/m ²	1,87	1,12-3,13

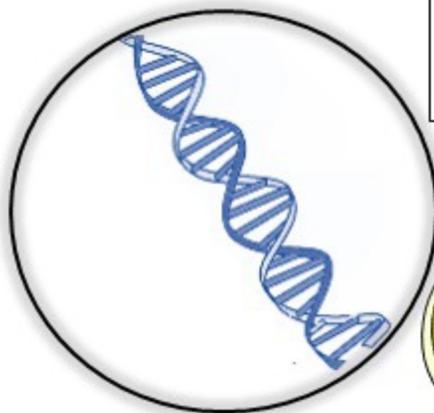
Tableau 2 : Comparaison des 2 sous-phénotypes asthme et obésité en fonction de l'âge.

Obésité et asthme de début précoce	Obésité et asthme de début tardif
Début avant 12 ans	Début après 12 ans
Filles = Garçons	Femmes > Hommes
Allergiques	Non allergiques
Diminution sévère de la fonction respiratoire	Diminution modérée de la fonction respiratoire
Hyperréactivité bronchique significative	Hyperréactivité bronchique faible
Score de symptômes élevés	Score de symptômes bas
Infiltration bronchique à éosinophiles	Infiltration bronchique à éosinophiles et neutrophiles

Légende des figures

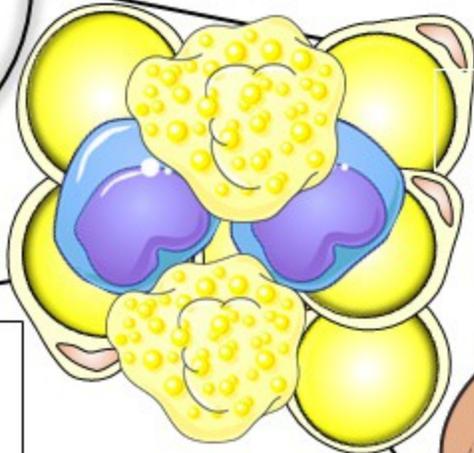
Figure 1 : Physiopathologie du phénotype asthme et obésité

Gènes



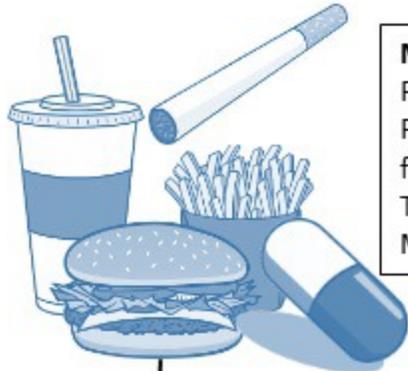
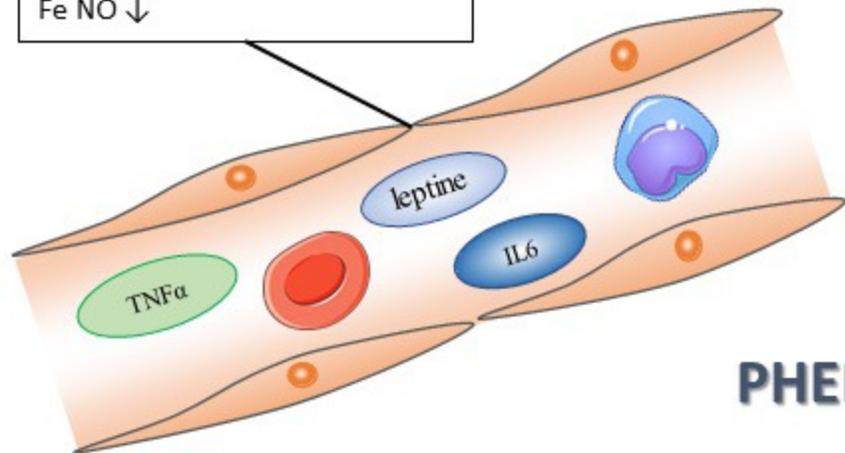
Facteurs génétiques
polymorphisme,
régulation épigénétique

Tissu adipeux



Inflammation systémique induite par le tissu adipeux
Leptine ↑
Adiponectine ↓
Inflammation Th1, IL-6, IL-17
Résistance aux corticostéroïdes
Stress oxydatif ↑
Fe NO ↓

Vaisseau sanguin



Mode de vie

Réduction de l'activité physique
Régime alimentaire inadapté (riche en fructose et graisses et pauvres en fibres)
Tabac, Antibiotique
Microbiote

Fonction pulmonaire

Syndrome obstructif et réduction du volume pulmonaire (VEMS ↓, VRE ↓, CRF ↓, DEP ↓)
Diminution de la compliance pulmonaire
Hyperréactivité bronchique
Difficultés d'ouverture des petites voies aériennes



Comorbidités

Reflux gastro-œsophagien
Syndrome d'apnées du sommeil
Dysfonction ventilatoire
Syndrome métabolique

PHENOTYPE ASTHME - OBESITE