

# ASTHME ET OBÉSITÉ

R. TROKART (1), S. DEMARCHE (2), F. SCHLEICH (3), N. PAQUOT (4), R. LOUIS (5)

**RÉSUMÉ :** Asthme et obésité sont deux pathologies courantes dans les pays occidentaux. Selon les données de notre clinique de l'asthme, 20 % des patients asthmatiques sont obèses, mais ce taux monte à 25 % lorsqu'on considère les patients sévères inclus dans le Registre national belge de l'Asthme sévère. L'altération de la mécanique ventilatoire consécutive à l'excès pondéral rend l'asthme plus symptomatique et plus difficilement contrôlable chez le patient obèse. En particulier, il existe une réponse atténuée à la corticothérapie inhalée. La perte pondérale s'accompagne d'une amélioration spectaculaire de la symptomatologie et doit constituer un objectif thérapeutique primordial chez les patients asthmatiques obèses.

**MOTS-CLÉS :** *Asthme - Inflammation - Mécanique ventilatoire - Obésité - Perte pondérale*

## ASTHMA AND OBESITY

**SUMMARY :** Asthma and obesity are both common diseases in western world. According to the data from our asthma clinic 20 % of our patients are obese and this rate increases up to 25 % in severe asthmatics included in the Belgian Severe Asthma national Registry. Alteration of thoracic mechanics contributes to greater symptom burden and poor asthma control in obese asthmatics. In particular the response to inhaled corticoids is attenuated. Weight loss results in a dramatic improvement in asthma control and should be a major goal in the asthma management of these patients.

**KEYWORDS :** *Asthma - Inflammation - Obesity - Ventilatory mechanics - Weight loss*

## ÉPIDÉMIOLOGIE

A l'échelle mondiale, la prévalence de l'obésité a doublé depuis les années 1980 et aujourd'hui, plus d'un milliard d'adultes sont en surpoids, dont 600 millions sont obèses. En Belgique, 16 % de la population sont obèses, avec un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>, et ce chiffre grimpe à 25 % au-delà de 50 ans (1).

La prévalence et l'incidence de l'asthme ont augmenté chez les adultes et les enfants au cours de la deuxième moitié du siècle dernier. L'asthme affecte plus de 300 millions de personnes dans le monde. Sa prévalence en Belgique est voisine de 10 %. On note une légère dominance du sexe féminin chez les adultes (55-60 %) alors que le sexe masculin prédomine chez les enfants et adolescents asthmatiques.

Selon les données de la clinique de l'asthme de Liège, 19 % des patients asthmatiques ont un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, ce qui équivaut à la prévalence dans la population générale. Par contre, la prévalence de l'obésité dans l'asthme sévère est de 25 % en Belgique selon les don-

nées du Registre national belge de l'Asthme sévère (2). L'obésité ne serait donc pas en soi un facteur de risque indépendant d'asthme, mais serait plutôt un facteur favorisant la sévérité d'un asthme pré-établi.

## LES PIÈGES DU DIAGNOSTIC CHEZ LE PATIENT ASTHMATIQUE OBÈSE

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes associée à une hyperréactivité bronchique, responsable de fréquents épisodes de sifflements bronchiques, avec dyspnée et toux survenant particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont associés à une obstruction diffuse des voies aériennes responsable d'une chute des débits expiratoires, réversible spontanément ou sous traitement bronchodilatateur. Le diagnostic repose donc à la fois sur la présence de symptômes et sur des mesures fonctionnelles respiratoires objectives. En pratique, cependant, dans les soins de première ligne, la spirométrie ou les tests de provocation bronchique ne sont pas toujours demandés et le diagnostic est souvent posé sur la seule base des symptômes rapportés par les patients.

Se pose dès lors la question d'un possible «sur-diagnostic» de l'asthme chez le patient obèse. En effet les personnes obèses consultent plus fréquemment pour une dyspnée ou pour des symptômes caractéristiques d'asthme comme la toux nocturne et les sifflements bronchiques. Or, la toux peut, par exemple, être due à un reflux gastro-œsophagien (RGO), lui-même favorisé par le surpoids et l'hypertension abdominale subséquente. Une étude de population menée en Australie a révélé que l'obésité était associée à une fréquence plus élevée de sifflements bronchiques et une

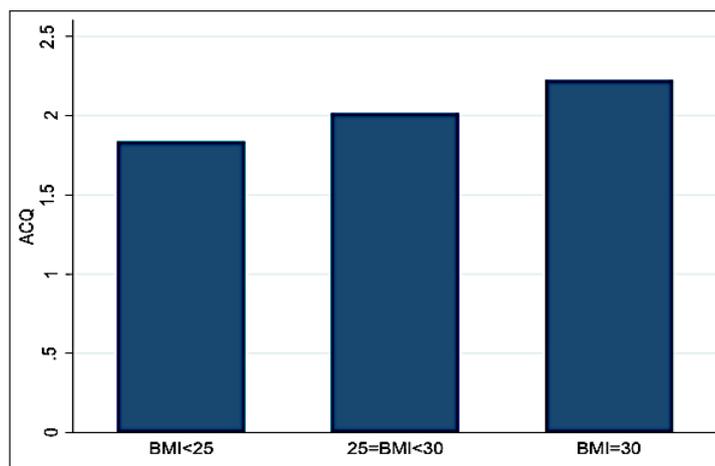
(1) Assistante en Médecine, Université de Liège, Belgique.

(2) Pharmacie clinique et hospitalière, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Pneumologue, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Chargé de cours, Université de Liège. Chef de Service, Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(5) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.



	IMC < 25	25 ≤ IMC < 30	IMC ≥ 30	ANOVA
N = 854	358	293	173	-
ACQ	1.8 ± 1.2	2.0 ± 1.2	2.2 ± 1.2	0.002
P = 0.002 (avec correction de Bonferroni)				
Données de la clinique de l'asthme, CHU de Liège				

Figure 1. Relation entre l'indice de masse corporelle (IMC, exprimé en kg/m<sup>2</sup>) et le score ACQ («Asthma Control Questionnaire»). Plus le score ACQ est élevé, moins l'asthme est contrôlé.

Un score > 1,5 signifie que l'asthme est considéré comme non contrôlé. La hauteur des colonnes représente la valeur moyenne de l'ACQ.

consommation accrue de médicaments anti-asthmatiques, sans pour autant être associée à un niveau accru d'hyperréactivité bronchique (3). Par ailleurs, une étude réalisée chez des jeunes femmes obèses non asthmatiques a rapporté que plus de 37 % d'entre elles ressentaient une dyspnée invalidante pour un effort physique modéré (4). Parmi les patients ayant consulté en urgence pour des symptômes respiratoires, le risque était quatre fois plus élevé de recevoir un diagnostic erroné d'asthme chez les personnes obèses par rapport aux patients dont l'IMC était inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (5).

Toutefois, la tendance au sur-diagnostic de l'asthme n'est pas toujours le fait de l'obésité. En effet, une étude menée au Canada dans une population générale ambulatoire a démontré qu'un tiers des patients étiquetés «asthmatiques» par leur médecin traitant était en réalité sur-diagnostiqué et ceci, sans distinction entre obèses et non-obèses (6).

Notons qu'à côté du risque de sur-diagnostic, il existe un risque de sous-diagnostic d'asthme associé à l'obésité morbide. En effet, la relation énoncée plus haut équivaut dans l'autre sens et les symptômes de l'asthme peuvent être rapidement attribués à la surcharge pondérale sans exploration complémentaire (7). Un diagnostic erroné a pour conséquences, d'une part, de pri-

ver certains patients de traitements anti-asthmatiques efficaces et, d'autre part, d'exposer des patients non asthmatiques aux effets secondaires de traitements inefficaces dont les coûts ne sont pas négligeables.

## OBÉSITÉ ET SÉVÉRITÉ DE L'ASTHME

Comme évoqué ci-dessus, l'obésité est incontestablement un facteur de sévérité de la maladie asthmatique. En Belgique 25 % des patients inclus dans le registre de l'asthme sévère ont un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (2) tandis qu'aux USA, c'est plus de la moitié des patients asthmatiques sévères qui sont obèses (8). Selon notre expérience, l'asthme est d'autant plus symptomatique que l'IMC est élevé (Figure 1). Dans une étude prospective longitudinale sur plus de 10.000 patients menée aux USA, l'obésité augmente le risque de surconsommation de β2 mimétiques, de cures de corticoïdes systémiques, d'admission dans les services d'urgence et d'hospitalisation (9).

## COMORBIDITÉS

L'obésité est associée à une série de comorbidités qui peuvent, elles aussi, avoir un impact sur la symptomatologie asthmatique, de sorte que l'impact de l'obésité en tant que telle sur l'asthme peut parfois avoir été surestimé. La prévalence du RGO est plus élevée dans la population obèse (10). En dépit d'une prévalence élevée de reflux asymptotique chez les patients dont l'asthme est difficilement contrôlé, ce dernier n'est pas amélioré par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (11). L'obésité est également un facteur de risque bien connu du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Plus récemment, il a été démontré que le SAOS était assez fréquent chez les patients asthmatiques et, en particulier, chez ceux non contrôlés et ce, indépendamment de l'obésité (12). Contrairement à ce que l'on observe pour le reflux, le traitement de la comorbidité, en l'occurrence ici le SAOS par CPAP («Continuous Positive Airway Pressure»), améliore significativement le contrôle symptomatique de l'asthme (13). Enfin, le syndrome dépressif, fréquent chez l'obèse, est associé à une légère augmentation de l'incidence de l'asthme (14).

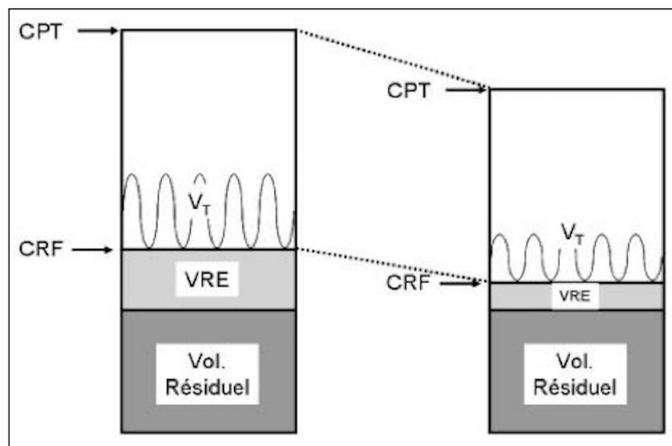


Figure 2. Représentation schématique de la répartition des volumes pulmonaires chez le sujet sain (graphique de gauche) et chez le patient obèse (graphique de droite). C<sup>3</sup> est le volume de réserve expiratoire (VRE) qui subit la perte la plus marquée.  
 VT : volume tidal  
 CPT : capacité pulmonaire totale  
 CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

**MÉCANISMES LIANT ASTHME ET OBÉSITÉ**

Certains ont évoqué la responsabilité de la prise de corticostéroïdes, même inhalés, sur la prise pondérale, mais cette explication est peu vraisemblable. La sédentarité parfois accrue de certains patients asthmatiques pourrait accroître le poids. Cependant, l'hypothèse énonçant que c'est la prise de poids consécutive au diagnostic d'asthme qui mène à l'obésité et explique leur association a été réfutée par plusieurs études démontrant que l'obésité précède souvent le développement de l'asthme (15). La sédentarité accrue des patients obèses pourrait les exposer davantage à des allergènes domestiques. Toutefois, l'atopie, qui est un facteur de risque majeur d'asthme (16), ne peut pas non plus être incriminée car les patients asthmatiques obèses sont moins souvent atopiques que les autres (17). Parmi les facteurs qui ont été sérieusement incriminés, ce sont surtout les facteurs mécaniques et inflammatoires qui ont retenu l'attention, même si des facteurs génétiques ont également été évoqués (18). L'obésité induit indubitablement des modifications de la mécanique ventilatoire (19). La compliance thoracique et pulmonaire chez les patients souffrant d'obésité morbide peut être réduite en raison de la compression de la cage thoracique par la masse grasseuse et de l'augmentation de volume sanguin pulmonaire. Cette perte de compliance augmente le travail élastique respiratoire et génère de la dyspnée. Les patients obèses présentent aussi un syndrome restrictif avéré lorsque l'indice IMC dépasse 35 kg/m<sup>2</sup>. Le volume tidal est réduit et la fréquence respiratoire accrue. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) diminue lorsque l'IMC augmente et ce, essentiellement aux dépens du volume expiratoire de réserve expiratoire (VRE) (Figure 2). Il est

admis que l'inspiration profonde et les forces péri-bronchiques générées par l'augmentation des volumes pulmonaires entraînent normalement une certaine bronchodilatation. Le fait de respirer à plus bas volume chez le patient obèse serait, dès lors, associé à une augmentation de la rigidité bronchique par défaut d'étirement des fibres musculaires lisses et réduction des aptitudes à la bronchodilatation (18). Notons, toutefois, que les liens entre l'obésité et l'hyperréactivité bronchique sont controversés dans la mesure où il n'y a pas de relation claire entre l'IMC et la réactivité bronchique à l'histamine dans la population générale (3).

Il est acquis que l'obésité s'accompagne d'une légère inflammation systémique caractérisée par une augmentation des neutrophiles circulants, du taux de CRP et de leptine (20) et les patients asthmatiques obèses n'échappent pas à cette règle. Les données sont beaucoup plus controversées en ce qui concerne l'inflammation des voies aériennes. La fraction d'oxyde nitrique dans l'air expiré (FeNO) peut être utilisée comme marqueur de l'inflammation éosinophilique au niveau des voies respiratoires (21). Différentes études ont conclu à une absence de corrélation entre le FENO et l'IMC (22). De plus, nous avons montré que le trait éosinophilique, qu'il soit systémique ou localisé dans les voies aériennes, est indépendant de l'IMC (23). Nous n'avons pas retrouvé d'association préférentielle entre l'IMC et les phénotypes inflammatoires d'asthme définis par l'infiltration en granulocytes des expectorations (24). Par contre, il semble que les femmes obèses dont l'asthme a débuté tardivement dans la vie aient un accroissement significatif du taux de neutrophiles dans les expectorations (25). Les acides gras pourraient activer le système immunitaire inné par les toll-like récepteurs des cellules épithéliales conduisant à la translocation nucléaire

de NF $\kappa$ B et à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF $\alpha$ , IL-6 et IL-1 qui favorisent l'inflammation neutrophilique (26). On sait aussi que le taux de 8-isoprostane dans l'air exhalé, reflet du stress oxydatif, est augmenté chez les patients asthmatiques ayant un IMC élevé (18).

## IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les patients asthmatiques obèses sont généralement difficiles à contrôler suite à une réponse au traitement pharmacologique classique diminuée. Chez eux, on observe une réduction de l'efficacité thérapeutique des corticostéroïdes inhalés (ICS), tant en termes de diminution de l'expression de symptômes (27), qu'en termes de modification de la réponse inflammatoire avec une atténuation de la chute de FeNO (28). Ceci suggère que c'est à la fois la dysfonction de la mécanique thoracique et une réelle perte de l'effet anti-inflammatoire, peut-être liée au stress oxydatif dans les voies aériennes, qui expliquent le manque d'effet des corticoïdes. Cette diminution d'efficacité sur les symptômes est moindre avec l'utilisation d'antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (27). Néanmoins, en dépit d'une perte d'efficacité, la combinaison de corticoïdes inhalés et de  $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) se révèle toujours supérieure par rapport au traitement par montélukast seul (27). Toutefois, seule une minorité de patients asthmatiques obèses arrivent à être contrôlés de façon satisfaisante par la combinaison ICS/LABA (29).

Si les traitements pharmacologiques classiques de l'asthme sont d'une efficacité limitée, la perte de poids peut produire des résultats impressionnants. La réduction pondérale améliore la mécanique respiratoire, les débits expiratoires et, en conséquence, la symptomatologie. Même si les régimes hypocaloriques peuvent améliorer significativement les performances ventilatoires après quelques semaines (30), les résultats les plus spectaculaires sont obtenus grâce à la chirurgie bariatrique. Un an après la réalisation d'un by-pass gastrique, on assiste à une amélioration significative du contrôle de l'asthme évalué par des questionnaires spécifiques ainsi qu'à une diminution des besoins en  $\beta$ 2-agonistes à courte durée d'action. La perte de poids entraîne également une réduction de la réactivité bronchique à la métacholine, avec une augmentation de la PC20 (concentration en métacholine nécessaire à faire chuter le VEMS

[volume expiratoire maximal par seconde] de 20 %). Par contre, si la chirurgie bariatrique diminue l'inflammation systémique, elle n'entraîne pas de modification notable du degré d'inflammation bronchique lors d'une analyse biopsique (31). Les différentes modalités chirurgicales ne sont pas toutes aussi efficaces. En effet, la diminution des besoins en médicaments est moindre après la mise en place d'un anneau gastrique ajustable, qui est une opération associée à une perte de poids inférieure à celle observée après by-pass gastrique (32).

## CONCLUSION

Obésité et asthme coexistent fréquemment. L'obésité rend l'asthme plus sévère et la réponse au traitement pharmacologique moins spectaculaire. L'altération de la mécanique thoracopulmonaire y joue sans doute un rôle essentiel, même si des anomalies biochimiques en relation avec l'inflammation semblent réduire la réponse cellulaire aux corticoïdes. La perte de poids doit constituer un objectif thérapeutique primordial chez les sujets obèses asthmatiques. Ces patients nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Institut de santé publique (ISP). Enquête de consommation alimentaire 2014-2015. <https://fcs.wiv-isp.be/FR/SitePages/Accueil.aspx>.
2. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al.— Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*, 2014, **108**, 1723-1732.
3. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al.— Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*, 2001, **56**, 4-8.
4. Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al.— Dyspnea on exertion in obese women : association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, **178**, 116-123.
5. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, et al.— A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*, 2010, **137**, 1316-1323.
6. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al.— Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*, 2008, **179**, 1121-1131.
7. van HA, Castro CM, van de Geijn GJ, et al.— Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med*, 2013, **107**, 1356-1364.
8. Teodorescu M, Broymann O, Curran-Everett D, et al.— Obstructive Sleep Apnea Risk, Asthma Burden, and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, **3**, 566-575.

9. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al.— Prospective Study on the Relationship of Obesity to Asthma Impairment and Risk. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, **3**, 560-565.
10. Khan A, Kim A, Sanossian C, et al.— Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**, 1627-1638.
11. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al.— Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 1487-1499.
12. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, et al.— Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*, 2010, **138**, 543-550.
13. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, et al.— Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*, 2005, **99**, 529-534.
14. Brunner WM, Schreiner PJ, Sood A, et al.— Depression and risk of incident asthma in adults. The CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, **189**, 1044-1051.
15. Weiss ST, Shore S.— Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **169**, 963-968.
16. Manise M, Bakayoko B, Schleich F, et al.— IgE mediated sensitisation to aeroallergens in an asthmatic cohort: relationship with inflammatory phenotypes and disease severity. *Int J Clin Pract*, 2016, **70**, 596-605.
17. Jarvis D, Chinn S, Potts J, et al.— Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*, 2002, **32**, 831-837.
18. Ali Z, Ulrik CS.— Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med*, 2013, **107**, 1287-1300.
19. Littleton SW.— Impact of obesity on respiratory function. *Respirology*, 2012, **17**, 43-49.
20. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al.— Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, **105**, 141-150.
21. Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al.— Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count  $\geq 3$  % in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*, 2010, **65**, 1039-1044.
22. McLachlan CR, Poulton R, Car G, et al.— Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **119**, 634-639.
23. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, et al.— Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*, 2014, **44**, 97-108.
24. Demarche S, Schleich F, Henket M, et al.— Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: are paucigranulocytic asthma-tics really non-inflammatory? *BMC Pulm Med*, 2016, 16-46.
25. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, et al.— Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy*, 2012, **67**, 1060-1068.
26. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al.— Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J*, 2011, **38**, 594-602.
27. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, et al.— Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*, 2006, **27**, 495-503.
28. Anderson WJ, Lipworth BJ.— Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, **108**, 237-242.
29. Boulet LP, Franssen E.— Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med*, 2007, **101**, 2240-2247.
30. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A.— Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest*, 2000, **118**, 1315-1321.
31. van HA, Rudolphus A, Castro CM, 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**, 659-667.
32. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, et al.— The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes Surg*, 2011, **21**, 200-206.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : r.louis@chu.ulg.ac.be