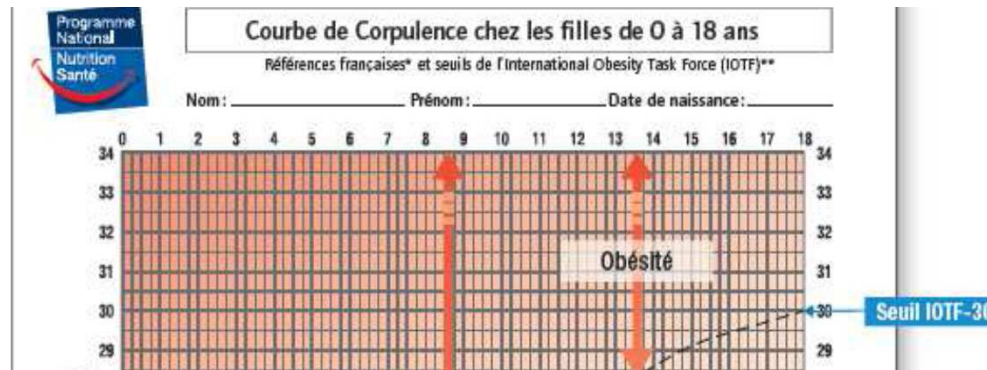


Comorbidités dans l'asthme : L'OBÉSITÉ

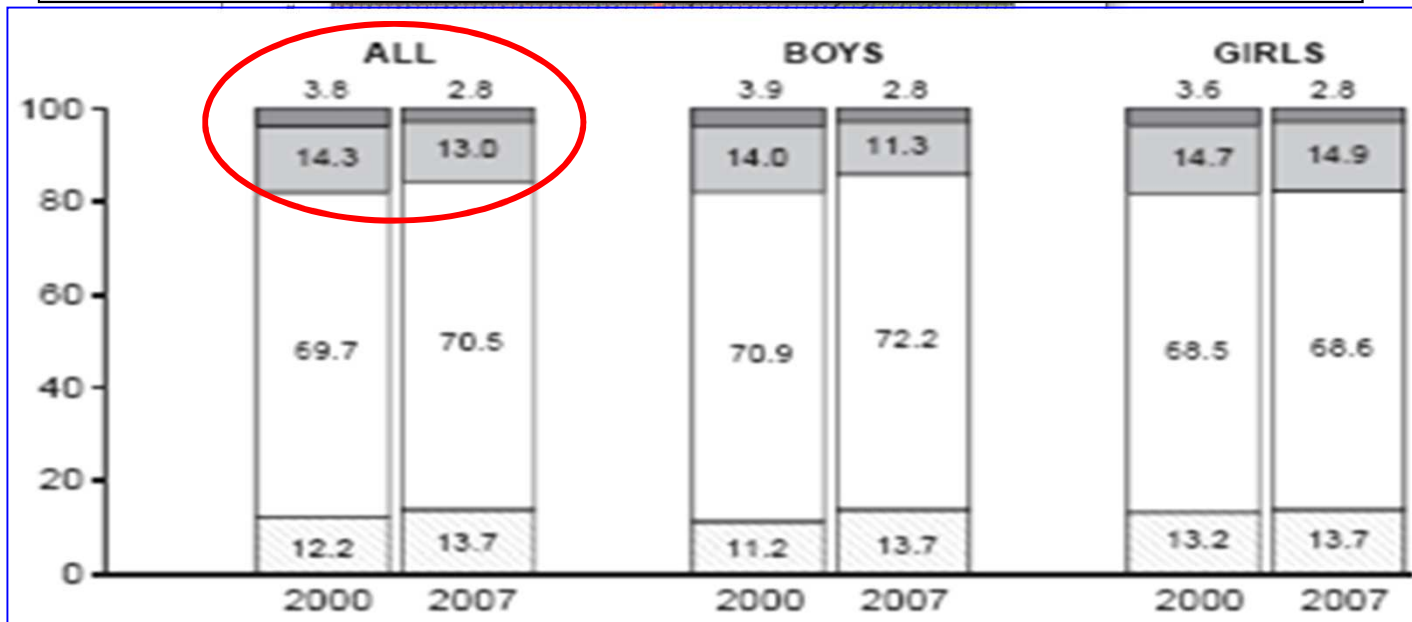
Antoine Deschildre
Lille

Recommandations HAS septembre 2011

www.has-france.fr



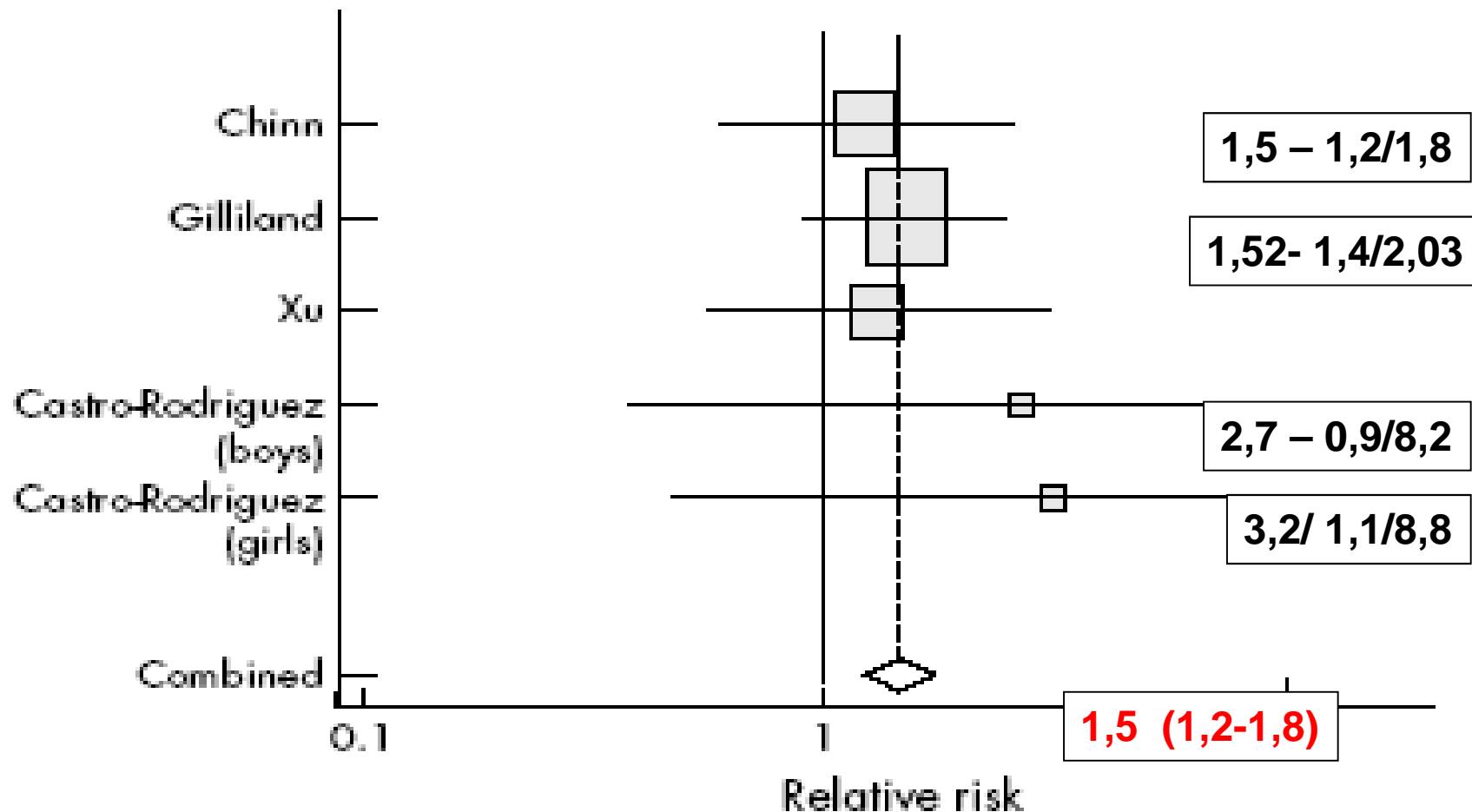
Salanave, Int J Pediatr Obes 2009
enfants de 7 à 9 ans – enquête INVS en 2000 et 2007
Surpoids dont obésité : 18,1% en 2000 et 15,8% en 2007



Obésité = FR d'asthme

Méta-analyse- *Flahermann, Arch Dis Child 2006*

impact de l'obésité (BMI > 85^e) dans l'enfance sur l'apparition d'un asthme (4 études longitudinales)



Obésité précoce (< 5ans) et risque d'asthme ?

Zhang, cohorte COAST, *JACI* 2010

- 285 enfants, à risque, suivis de 0 à 8 ans
- Surpoids précoce (1 an)- 15%/ tardif (> 1 an)-22%

	% asthme à 6 a (effectif)	OR (6 ans)	% asthme à 8a (effectif)	OR (8 ans)
POIDS NORMAL	30% (173)	4.2 (0.84-21)	35% (160)	3.4 (0.79-14.64)
SURPOIDS 1 AN	11% (19)	1	21% (19)	1
SURPOIDS 5 ANS	38% (37)	5.78 (1.03-32)	35% (34)	2.87 (0.57-14.4)
SURPOIDS 1 ET 5 ANS	21% (19)	3.8 (0.25-12.7)	27% (15)	1.30 (0.2-8.8)

- ➔ Surpoids précoce exclusivement = facteur « protecteur »
- ➔ Surpoids au-delà de 1 an = facteur de risque, significatif à 6 ans
- ➔ *Dans une population à risque (terrain familial)*

Comorbidités de l'asthme : l'obésité

1. Impact sur :

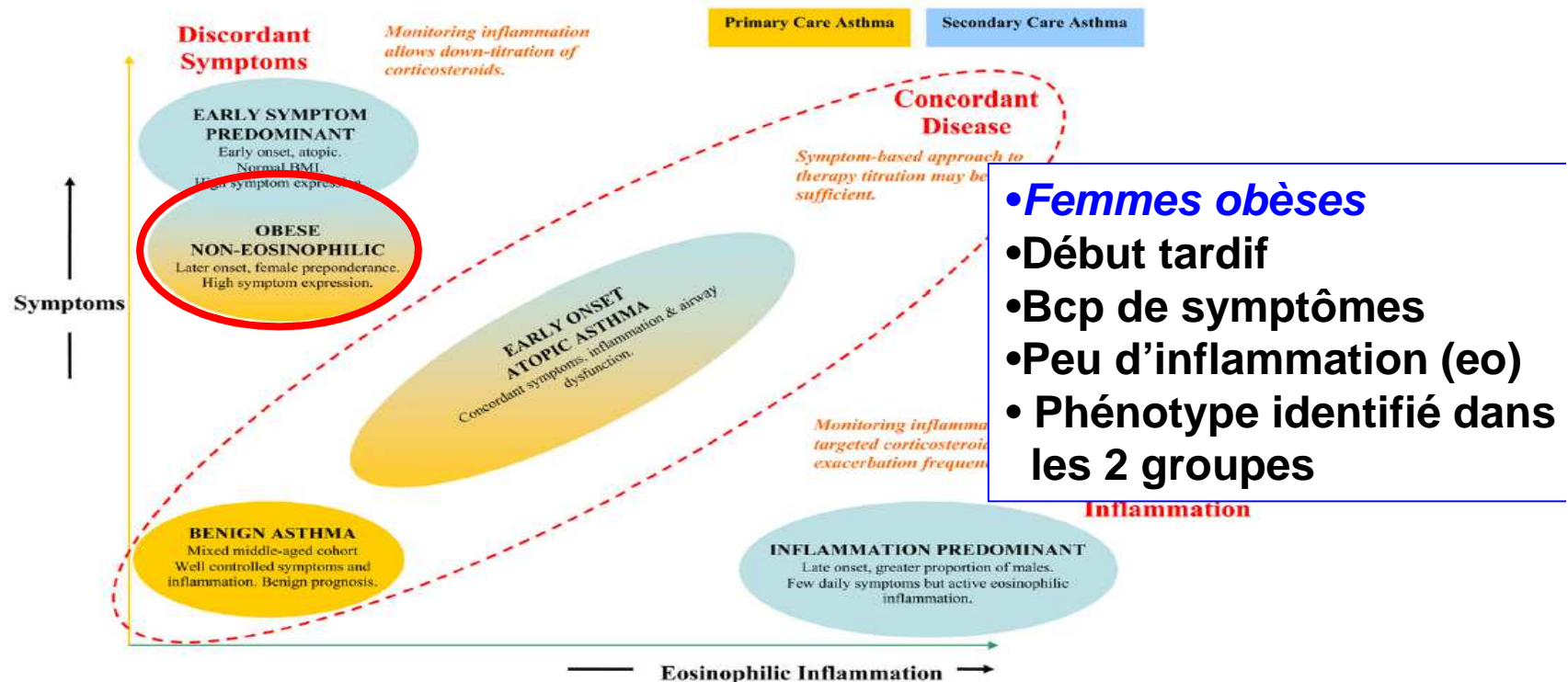
- la sévérité, le contrôle, les exacerbations?**
- les EFR?**

2. Impact sur le traitement?

3. Physiopathologie

1. obésité : facteur de sévérité?

- **Varraso, AJRCCM 2005** : Etude EGEA, 366 adultes
sévérité // BMI chez les femmes, pas chez les hommes
influence de la précocité des règles → facteur hormonal
- **Saint Pierre, Allergy 2006** : 406 patients - sévérité // BMI
- **Haldar, AJRCCM 2008** :
439 adultes asthmatiques MG (184) + A difficile à traiter (255)
classification par phénotypes (« clusters »)



1. obésité : facteur de sévérité?

Adolescents : données discordantes

- *Cassol, J Asthma 2006* :

4000 adolescents brésiliens, ISAAC III

IMC > 85 p : OR asthme sévère : 1,55 (1,12-2,14)

- *Mansell, Ped Pulmonol 2006* :

134 ados, USA, dont 24% IMC > 95^p

pas d'impact de l'IMC sur la sévérité

Chez l'enfant plus jeune :

- *Belamarich, Pediatrics 2000* (1322 dont 249 IMC > 95^p – 4 à 9 ans)

➔ jours + symptômes/médicaments de secours/urgences

- *Etude CAMP, NEJM 2000* (1041 enfants, A persistant léger à modéré)

pas d'impact de l'IMC sur la sévérité des symptômes

- *Kwong, J Asthma 2006* (1016 enfants, dont 174 obèses)

Même constat sur une population + sévère

II. obésité : facteur de sévérité?

Fréquence de l'obésité dans l'asthme sévère :

- Etude TENOR-USA Chipps, *J Allergy Clin Immunol* 2007

1261 enfants 6/17 ans + A sévère ou difficile à traiter

→ IMC > 95p : 25%

- Observatoire : enfants traités par omalizumab en France :

104 enfants 5/18 ans

→ IMC > 97p : 19%

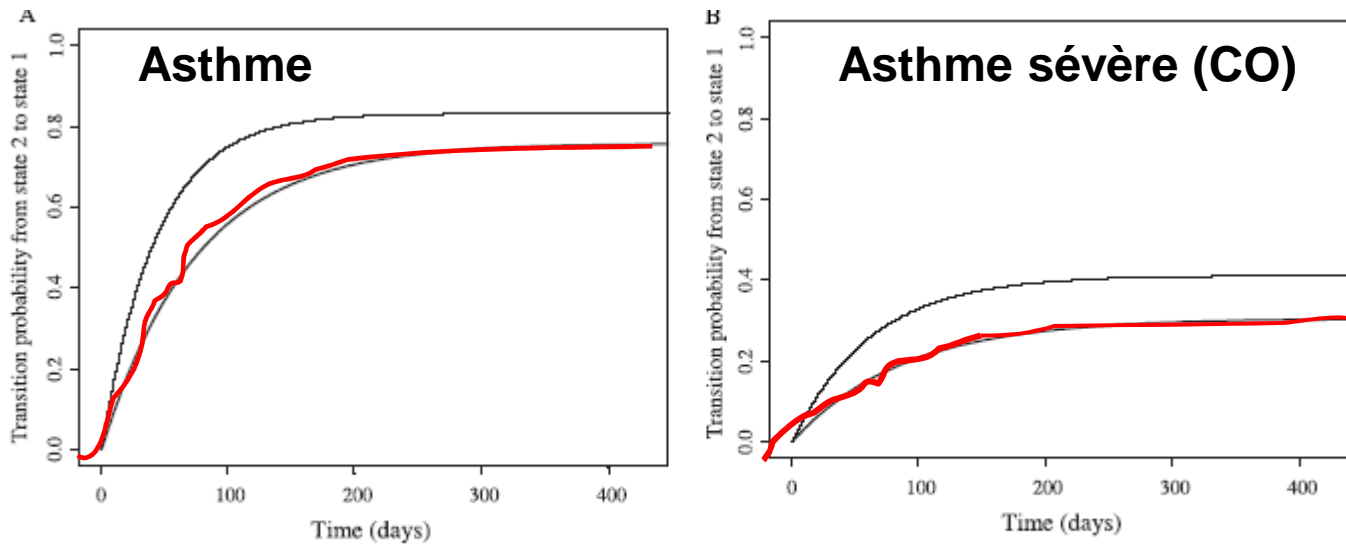
- symptômes : asthme ou obésité?
- histoire naturelle : expression de la comorbidité
 - « niveau » d'obésité
 - Rôle du sexe

1. Obésité : impact sur le contrôle?

Chez l'adulte - Saint Pierre, *allergy* 2006

406 patients non contrôlés dont traités par corticothérapie générale

— BMI < 25
— BMI > 25



Les patients obèses restent mal contrôlés en dépit de la prise en charge

1. Obésité et contrôle de l'asthme

Kwong, J Asthma 2006

1096 enfants dont 174 obèses (BMI > 95^e p) - Âge moyen : 9 ans

Analyse du temps requis pour obtenir le contrôle de l'asthme défini par une symptomatologie d'AI obtenu sous traitement

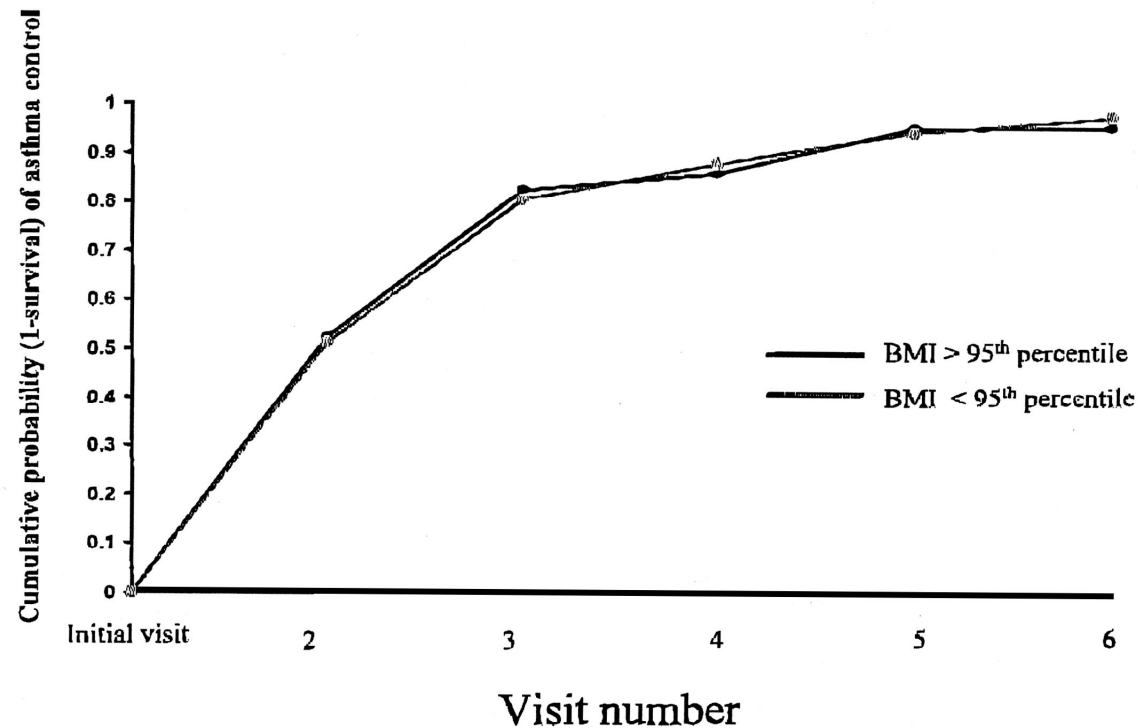


FIGURE 2.—The cumulative probability (Cox regression analysis) of achieving clinical control of asthma was not different between obese ($n = 174$) and non-obese asthmatics ($n = 1,022$) ($p > 0.5$ for each comparative value).

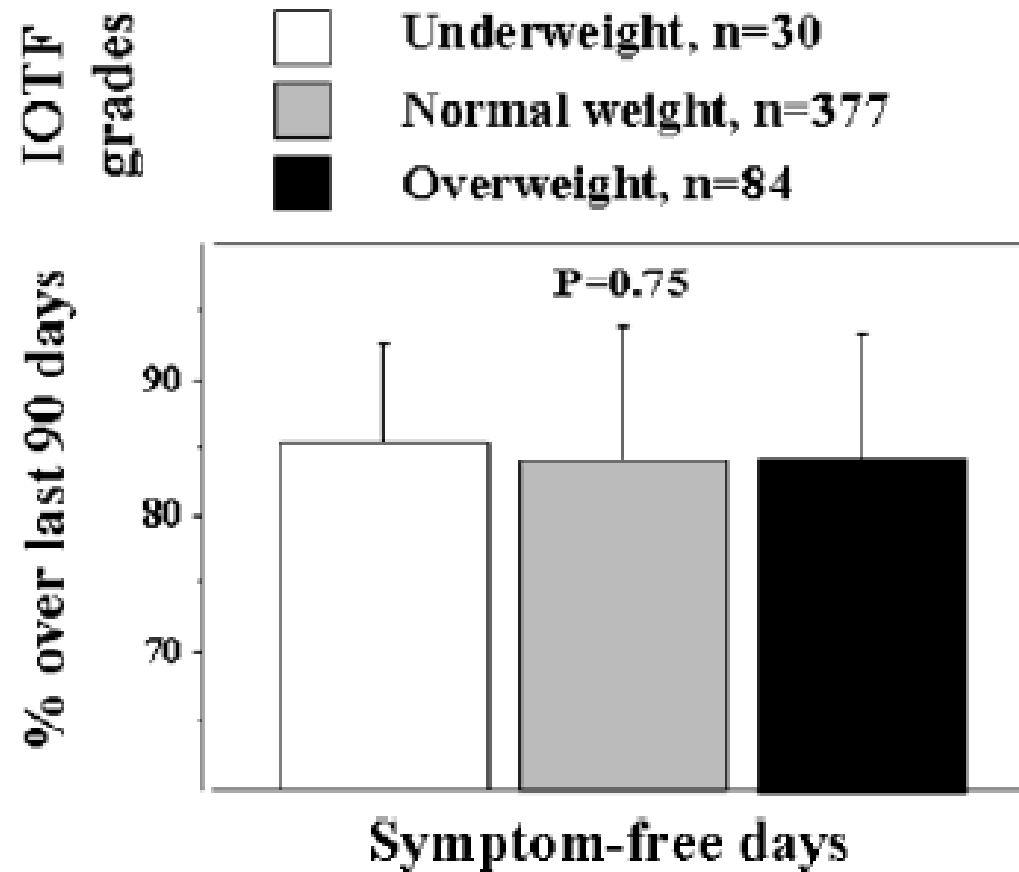
1. Obésité et contrôle de l'asthme

Mahut, *Eur Respir J* 2011

- 491 enfants, âge moyen : 10,8 ans - garçons : 63 %
- Tt asthme : ICS : 66%, 300 eq FLU et LABA : 59%)
- **IMC (IOTF) : surpoids : 15.5%, obèses : 1.6%**
- **Contrôle : jours sans symptômes**
- **Exacerbations sévères (CO > 2j ou urgences)**
- **Traitement de fond**
- **EFR : spirométrie et volumes**
- **Z scores : IMC, EFR**

1. Obésité et contrôle de l'asthme

Mahut, *Eur Respir J* 2011



Et absence de relation entre IMC et exacerbations

1. Obésité et contrôle de l'asthme

Kattan, *JACI 2010* (étude ACE – lancet 2008)

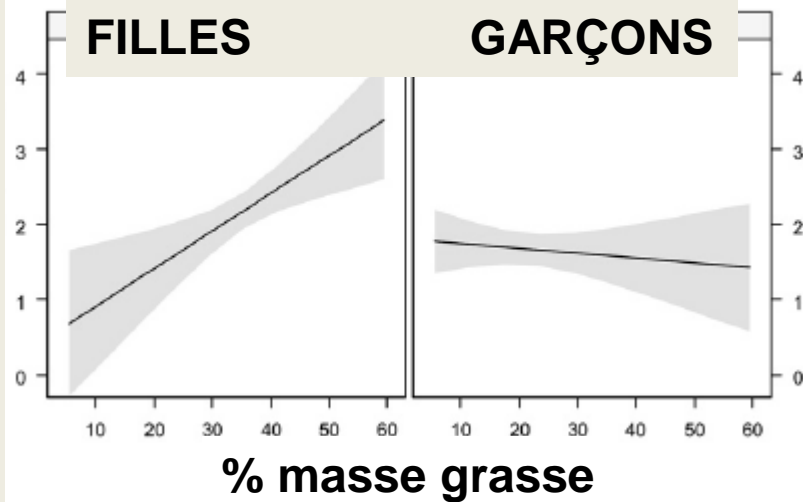
- 368 ados, âge moyen : 14,2 ans, garçons : 54%
- Asthme modéré à sévère
- Bas niveau socio-éco - afro-américains : 2/3
- IMC > 85p : G : 52% - F : 61%

- Suivi tous les 2 mois pendant 1 an
- Evaluation de la masse grasse par absorptiométrie
- Dosage : adipokine, leptine, IL6, TNF α , TGF β
- **Évaluation : symptômes, exacerbations, EFR, NO**

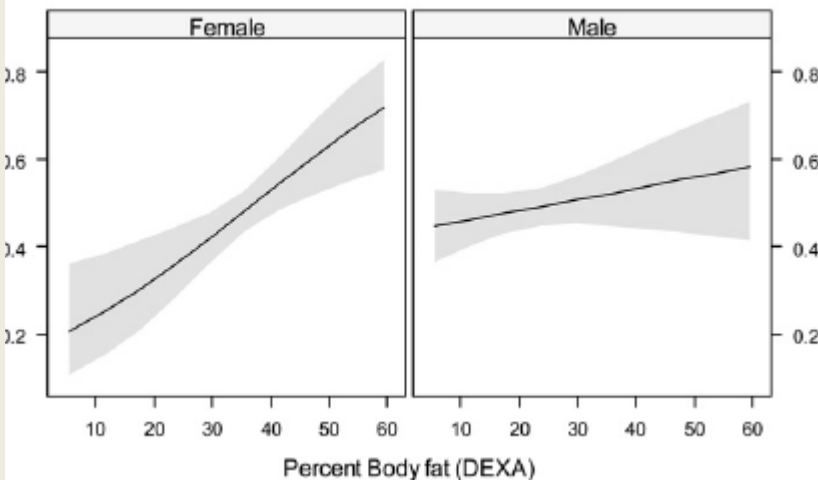
1. Obésité et contrôle de l'asthme

Kattan, *JACI* 2010

JOURS AVEC SYMPTÔMES



EXACERBATIONS



Chez les filles :

IMC > 85 p :

➔ 0,56 j + symptômes /2 sem

➔ 2.5 le risque d'exacerbation

// au taux de leptine

Chez les garçons :

Adiponectine : rôle protecteur

1. Obésité- exacerbation- hospitalisation

Carroll, Pediatrics 2007

paramètre	Poids < 95 ^p (682)	Poids > 95 ^p (202)	
âge	7,3 +/- 4,3	8,5 +/- 4,4 +/-63	0,0007
Afro-américains	20%	33%	0,0002
Score MPIS	8,8 +/-3	8,8 +/-3	0,99
Salbu continu	13%	17%	0,2
O2	18%	22%	0,07
CO	75%	77%	0,51
admission	25%	34%	0,01
USI	2%	7%	0,005

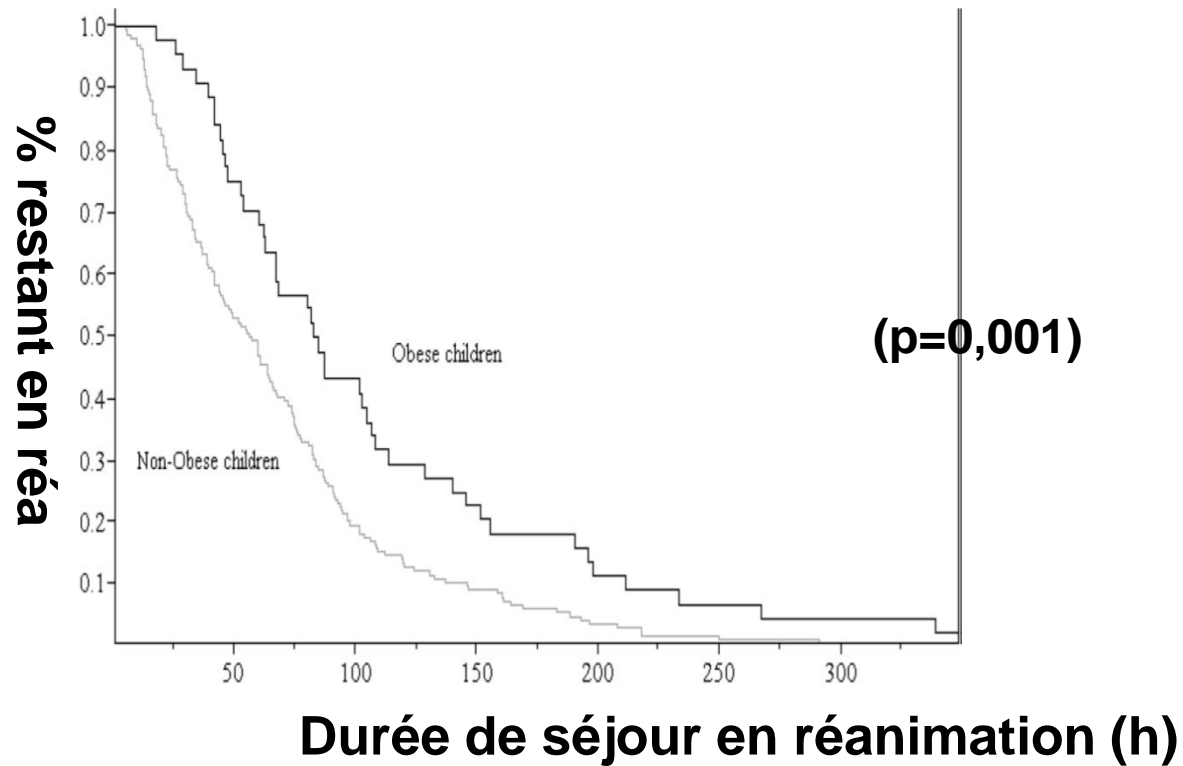
1. Obésité et exacerbation :AAG en USI

Carroll, Pediatr Crit Care Med 2006

paramètre	Poids < 95^p (164)	Poids > 95^p (45)	
Durée séjour (j)	6,5 +/- 3,4	9,8 +/- 7	DS
Durée réa (h)	69 +/- 57	116 +/- 125	DS
Salbu IV %	59	67	DNS
Salbu continu (j)	4,4 +/- 2,4	6,5 +/- 3,8	DS
O2 (j)	4,4 +/- 2,6	7,1 +/- 4,7	DS
VNI (n)	2	16	DS
Intubation (n)	12	20	DNS
Ventilation (j)	4,5 +/- 3,4	7,4 +/- 9,2	DNS

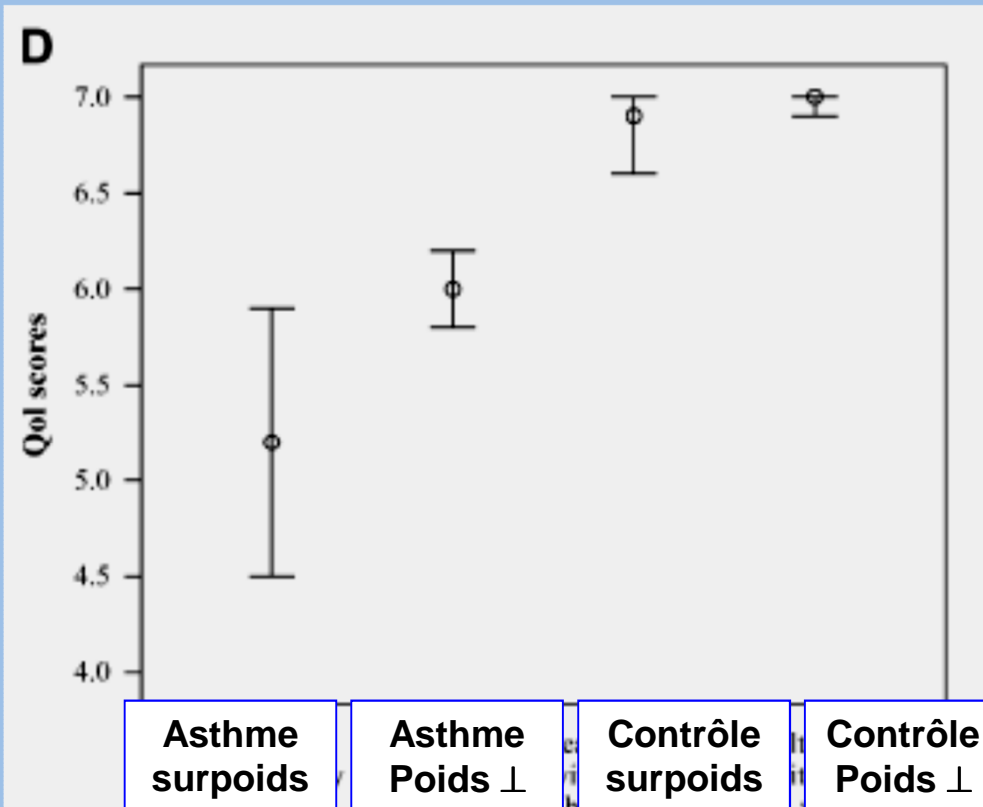
1. Obésité et exacerbation : AAG

Carroll, Pediatr Crit Care Med 2006



1. Obésité – asthme et qualité de vie

Van Gent, *JACI* 2007



Enfants de 7 à 10 ans
 204 : Asthme dont 33 IMC>97p
 200 contrôle dont 26 IMC > 97p

Évaluation de la qualité de vie:
 PAQLQ

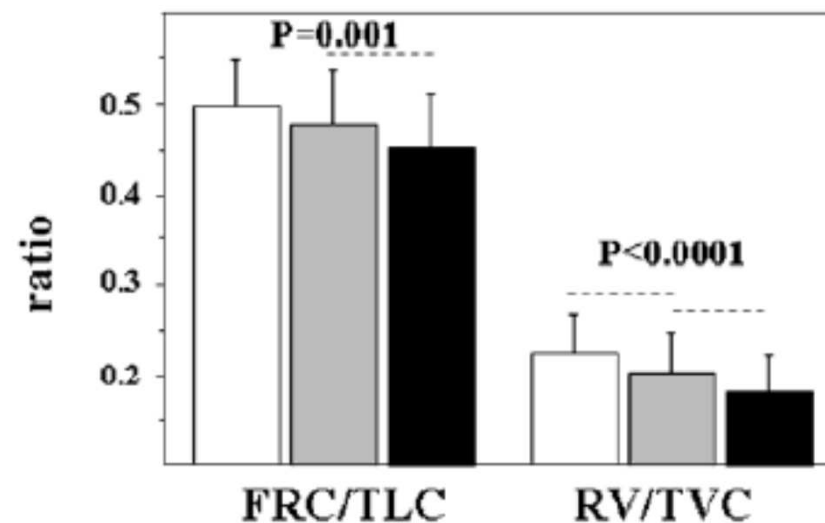
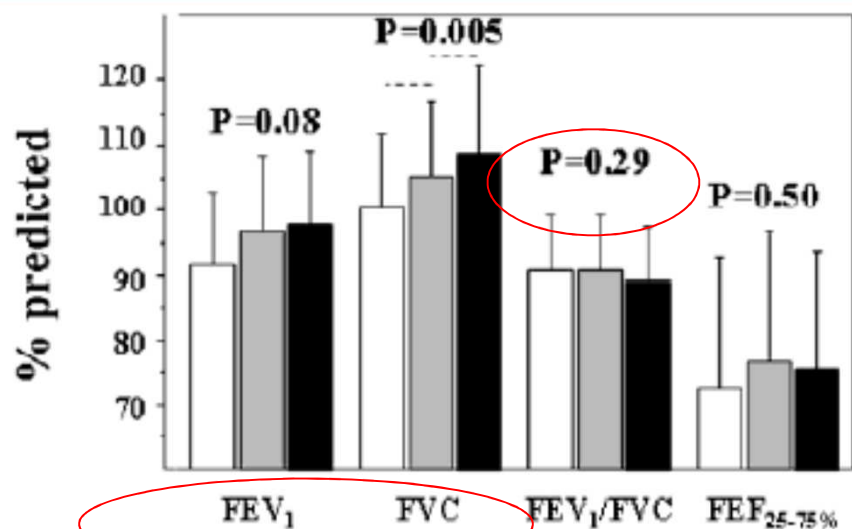
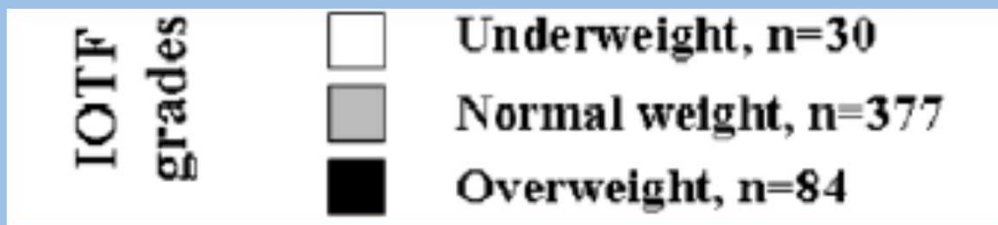
SCORE GLOBAL :
 Asthme + surpoids : -25%
 Asthme seul : -14%
 Surpoids sans asthme : -1%

N :	33	171	26	174
VEMS:	98	95	100	101 (%VP)
ICS (%):	46	30	0	0

1. Obésité, asthme et fonction

Mahut, *Eur Respir J* 2011

491 enfants, 6-15 a, âge moyen : 10,8 a - garçons : 63 %



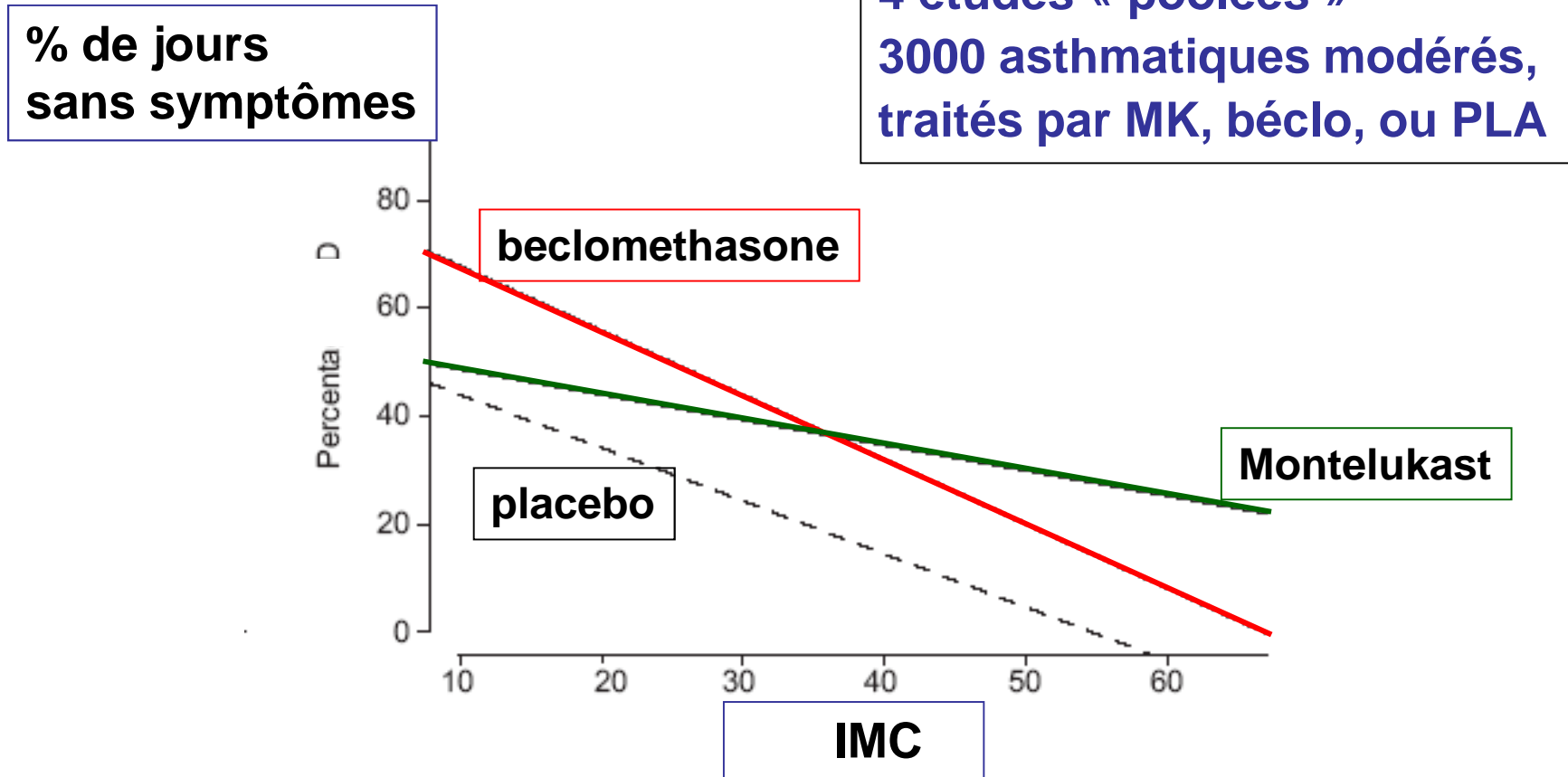
- ↗ CVF et VEMS mais DNS sur VEMS/CVF
- ↘ volumes statiques (VR, CRF) et des ratio pour les volumes
- IMC en z scores : lien entre IMC et CVF-VEMS chez les filles seulement

Comorbidités de l'asthme : l'obésité

1. Impact sur le contrôle, les exacerbations, les EFR?
2. Impact sur le traitement?
3. Physiopathologie

2. Obésité – asthme - traitement

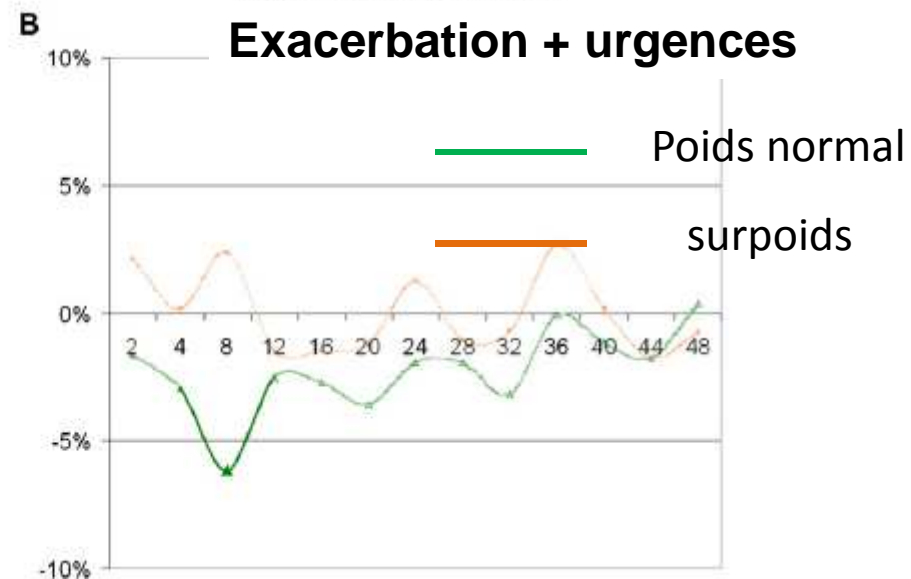
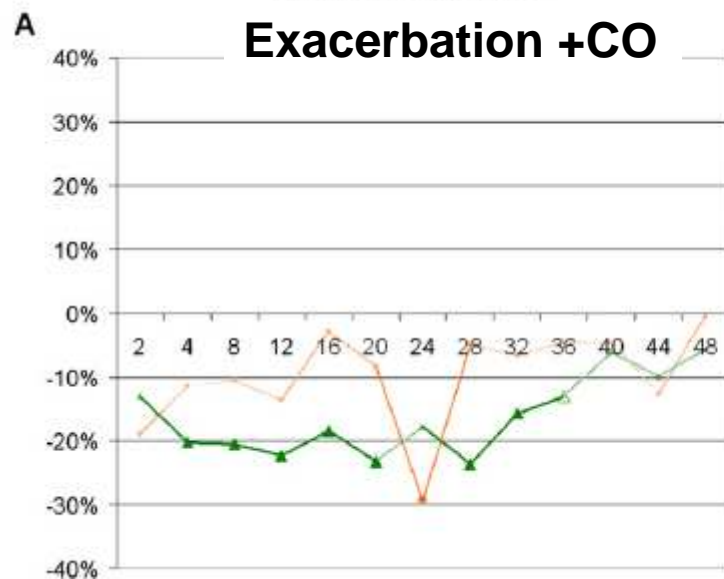
Peters Golden, Eur Resp J 2006



2. Impact de l'obésité sur l'efficacité du Tt

Forno, JACI 2011

- Etude CAMP - 1041 enfants, A léger à modéré , suivis pendant au moins 4 ans
- 2 groupes : surpoids/obèse (n=322) versus poids normal
- Budesonide versus nedocromil et placebo
- Evolution de la fonction respiratoire : VEMS, VEMS/CV, et réponse aux β_2

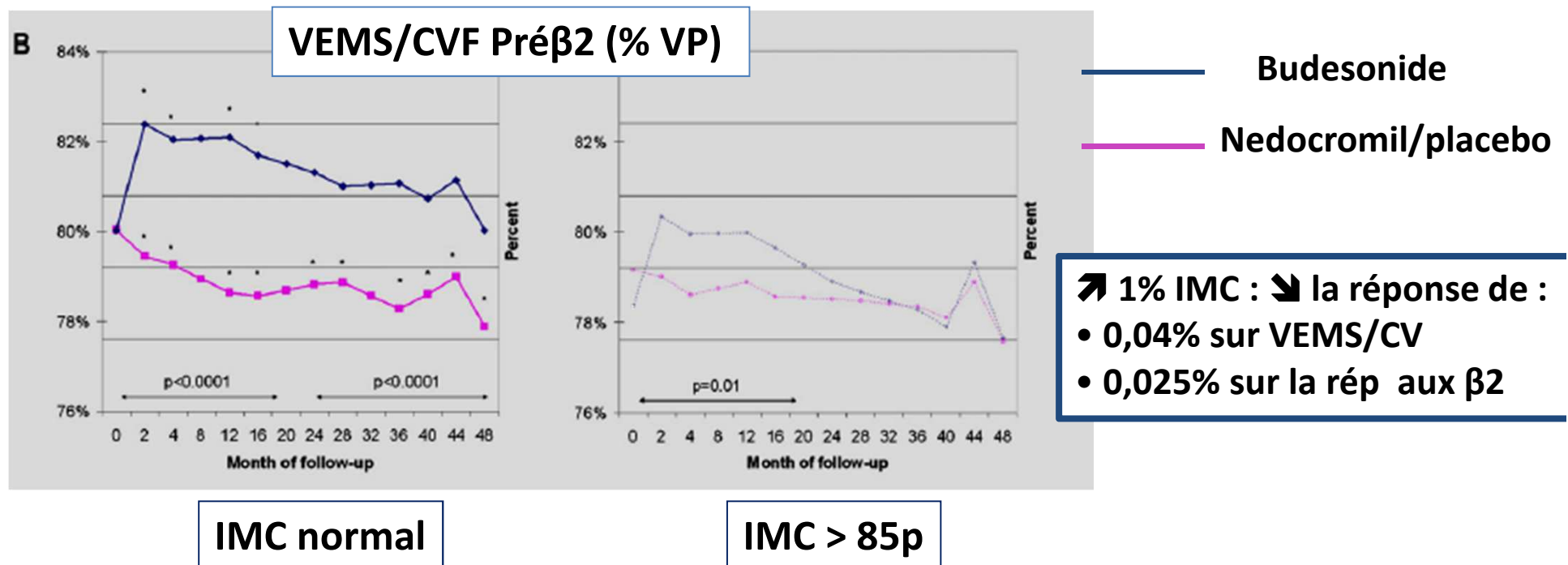


- IMC normal : - 32 à -55% /pla ou ned
- Surpoids : DS aux mois 2 et 24 seulement
- Pas de DS entre les \neq schémas de Tt

- IMC normal : \blacktriangledown 44% p : 0,007
- Surpoids : DNS

2. Impact de l'obésité sur l'efficacité du Tt *Forno*, JACI 2011 (CAMP – analyse post hoc)

- Etude CAMP - 1041 enfants, A léger à modéré , suivis pendant au moins 4 ans
- 2 groupes : surpoids/obèse (n=322) versus poids normal
- Budesonide versus nedocromil et placebo
- Evolution de la fonction respiratoire : VEMS, VEMS/CV, et réponse aux $\beta 2$



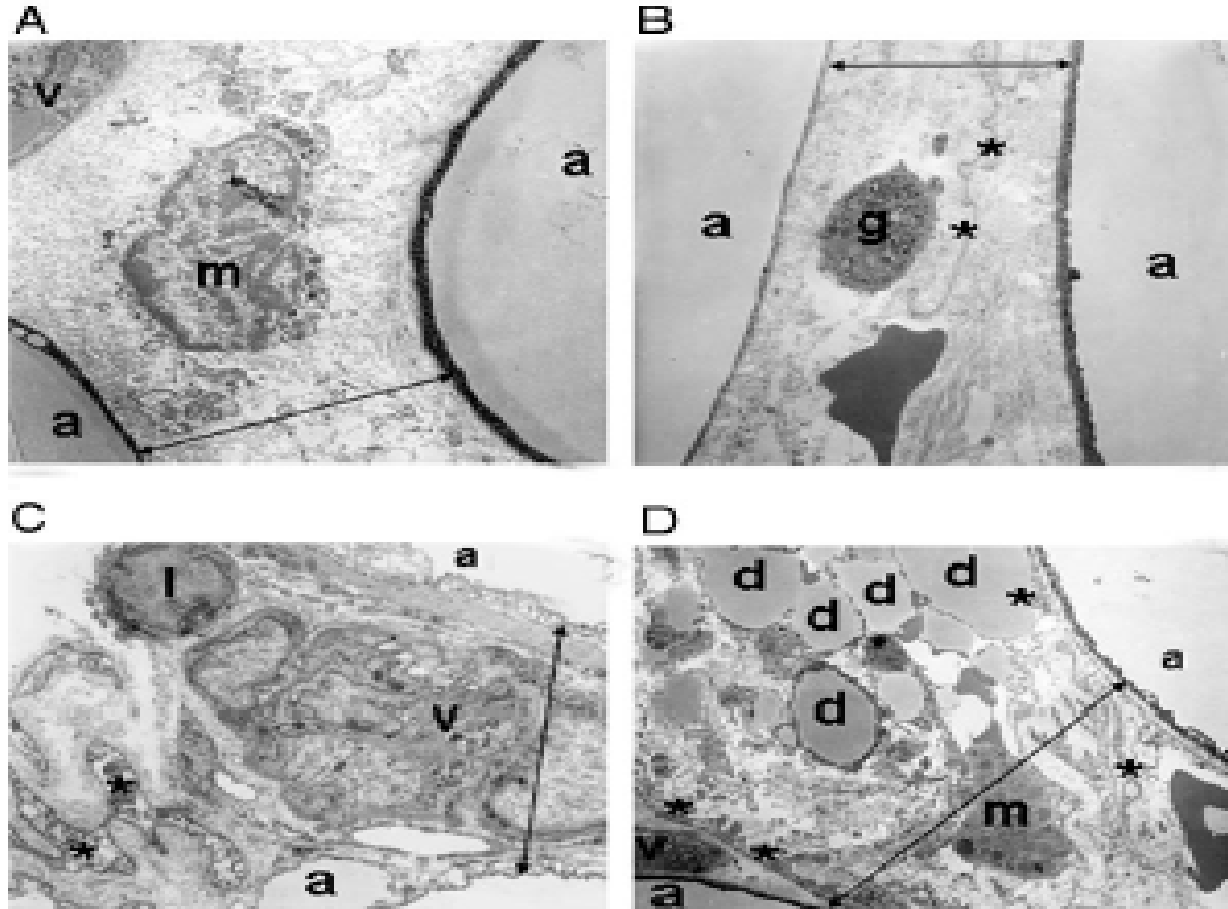
Comorbidités de l'asthme : l'obésité

1. Impact sur le contrôle, les exacerbations, les EFR?
2. Impact sur le traitement?
3. **Physiopathologie ?**

3. Obésité : mécanismes ...

- **Communautés génétiques ?** (*Melen, JACI 2010*)
- **↘ Vitamine D chez l'obèse** (*Forno, JACI 2011*)
- **Conséquences :**
 - **Sédentarisation et exposition aux allergènes**
 - **RGO**
 - **SAOS** (*Verhulst, Chest 2008*)
 - **Etat psychique** (sd dépressif, *Hasler, Int J Obes 2006*)

3. Obésité : état pro-inflammatoire?



18 enfants obèses
11 ans +/- 1 an
5 contrôles

Biopsie de graisse

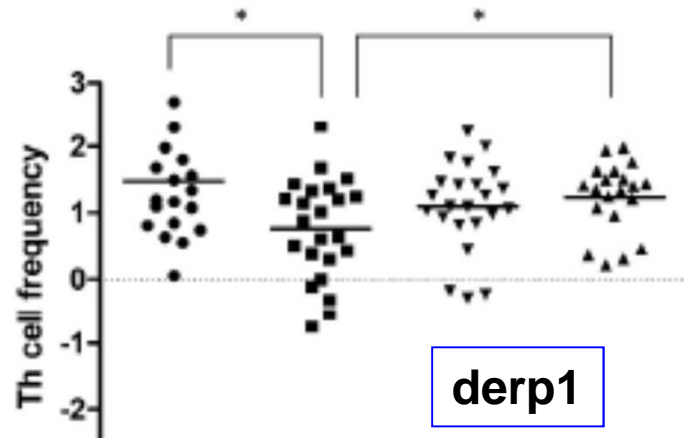
- Dégénérescence des adipocytes
- Infiltrat cellulaire
- Inflammation
- Microgranulome
- Fibrose

→ cytokines, chémokines, hormones (leptine, adipokine), ..

3. Obésité - réponse immune

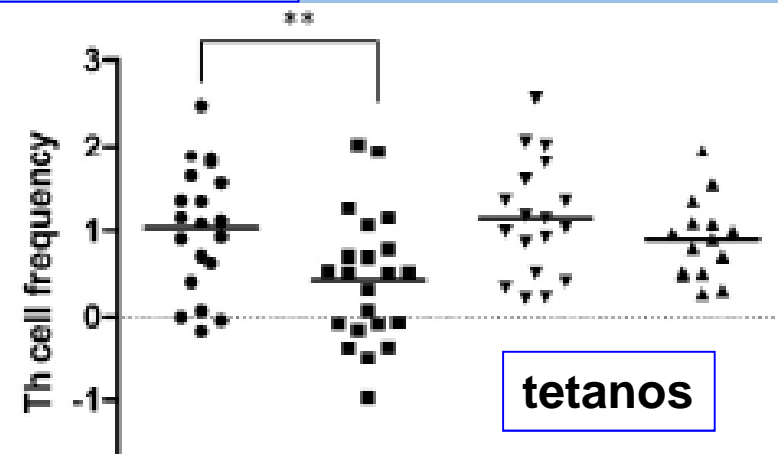
Rastogi, *Chest* 2011

4 groupes de 30 enfants:
asthmatiques obèses/ asthmatiques atopiques
contrôles : obèses / poids normal



Asthme Ob/non Ob Ctr non Ob/Ob

IFN γ /IL-4 ratio



Asthme Ob/non Ob Ctr non Ob/Ob

IFN γ /IL-4 ratio

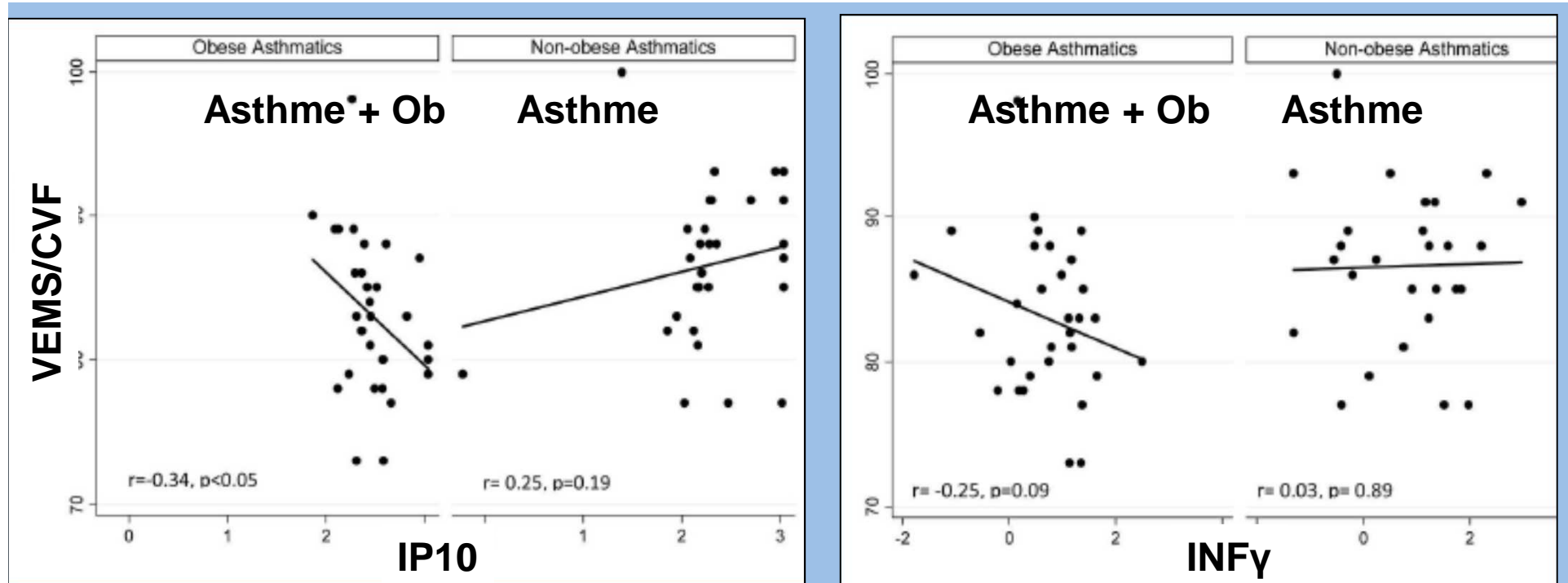
Rapport IFN γ /IL4 (CD4) :

→ Profil « Th1 » chez les obèses asthmatiques ou non

→ Profil « Th2 » classique chez les asthmatiques non obèses

3. Obésité - réponse immune- fonction

Rastogi, *Chest* 2011



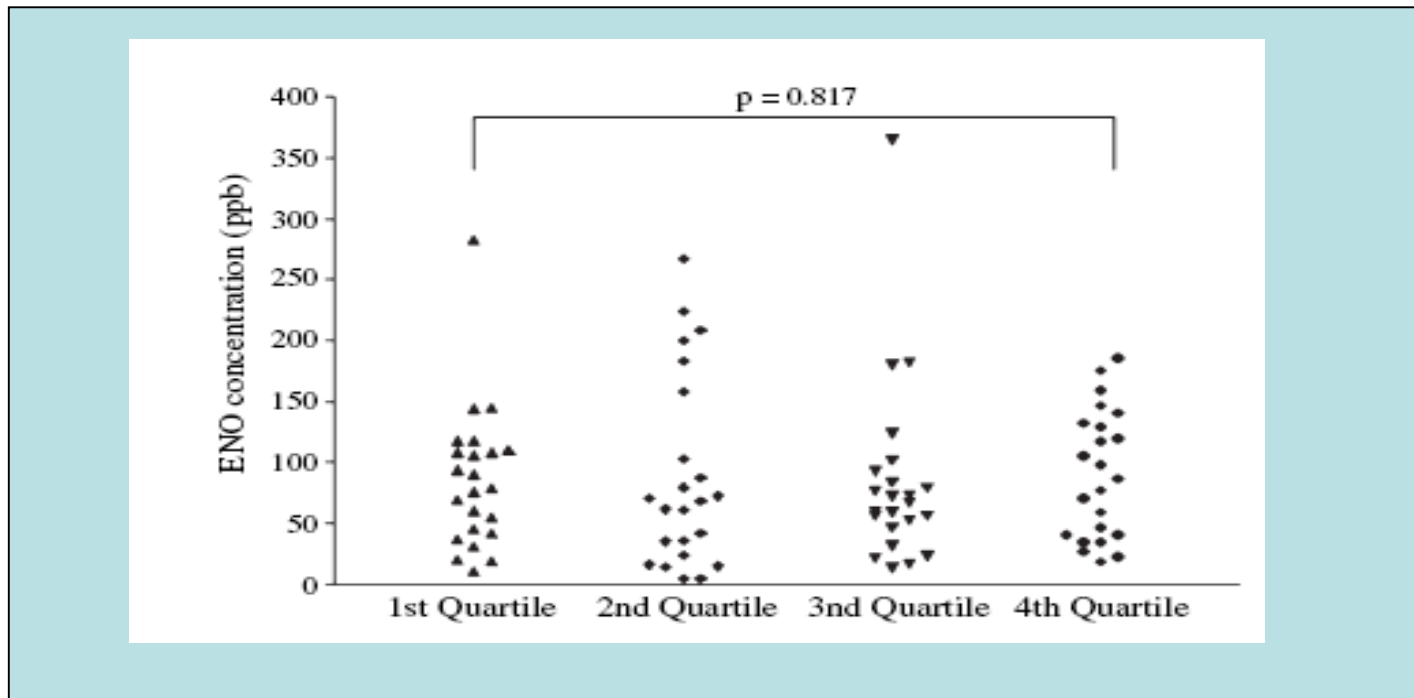
- Les anomalies EFR sont corrélées aux taux d'INF γ et IP10 (= Th1)
- *Impact de l'inflammation systémique plutôt qu'un effet mécanique*
- Profil inflammatoire distinct (PNN) – Scott, *Eur Respir J* 2011
- Impact du MB des acides gras : relation avec l'immunité innée
- **AG saturés → cellules I innée (foie) via TLR4 → IL6 → afflux de PNN**

3. Obésité et inflammation bronchique

Leung, Pediatr Allergy Immunol 2004

NO bronchique

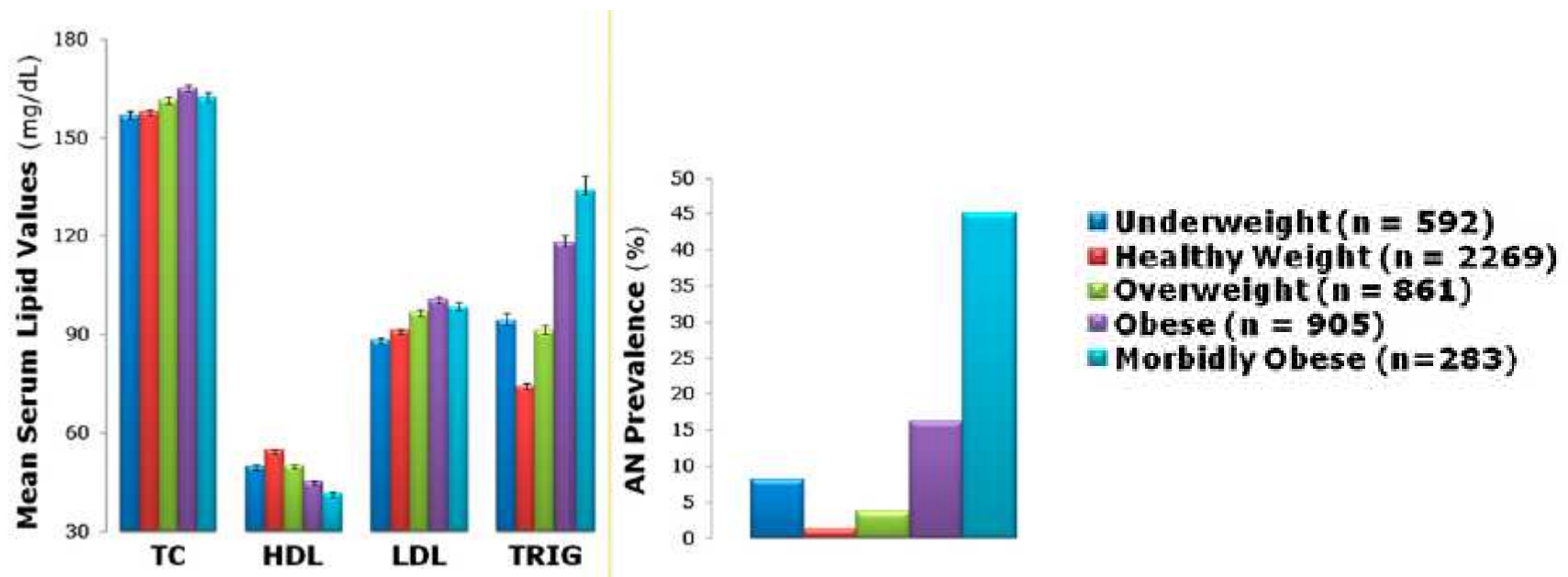
- 92 enfants asthmatiques 7/18 ans (moyenne : 12.7 ans) – Obèses : 24%
- Asthme intermittent : 29 - asthme persistant : 53 (Tt par CSI)



➔ PAS DE LIEN ENTRE IMC et NO

3.Obésité – Mbolisme lipidique - asthme cohorte CARDIAC - *Cottrell, AJRCCM 2011*

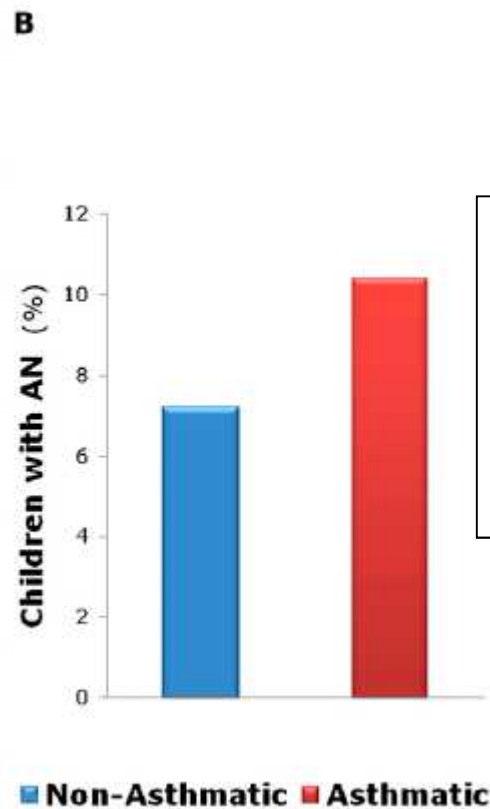
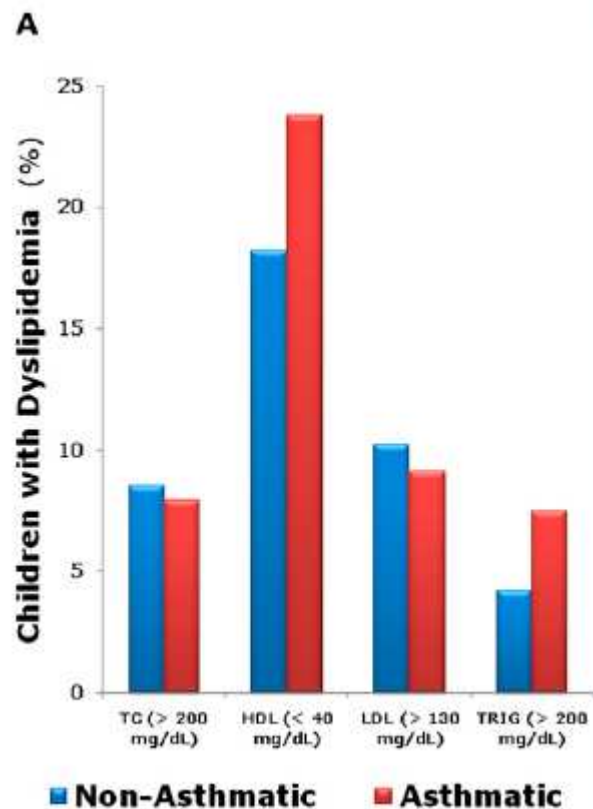
- 17944 enfants, maternelle, 7/8ans, 10/11 ans
- IMC > 85p : 37% - IMC > 95p : 21%
- **Confirmation du lien entre obésité et asthme (IMC > 95 p)**
- Statut lipidique (cholesterol, LDL, HDL, TG)
- Recherche acanthosis nigricans (insulino-résistance)



3. Obésité – Mbolisme lipidique - asthme

cohorte CARDIAC - *Cottrell, AJRCCM 2011*

- 17944 enfants, maternelle, 7/8ans, 10/11 ans
- Statut lipidique (cholesterol, LDL, HDL, TG)
- Recherche acanthosis nigricans (insulino-résistance)



Risque important d'asthme si :

- ➔ Dyslipémie
- ➔ A Nigricans

Indépendamment de l'IMC,
du sexe, du tabagisme passif

3. Obésité – Métabolisme lipidique - asthme **cohorte CARDIAC - Cottrell, AJRCCM 2011**

- Des **anomalies métaboliques** pourraient constituer un terrain à risque pour l'asthme, l'obésité, le diabète
- **Asthme et obésité seraient liés par ce facteur de risque**
- Des expériences chez l'animal montre qu'un régime riche en graisses (gestation, lactation) **entraînent des anomalies métaboliques, une inflammation, et une HRB**
- Des erreurs diététiques pendant la grossesse et la petite enfance pourraient favoriser les anomalies métaboliques, puis différentes maladies, dont l'asthme.

3. obésité dans l'enfance: FR d'asthme à l'âge adulte : cohorte de Tasmanie - *Burgess, Eur Resp J 2007*

753 enfants inclus à 7 ans, sans asthme, suivis jusque 32 ans
impact du surpoids à 7 ans sur l'apparition d'un asthme

TABLE 5 Crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for body mass index at 7 yrs of age (BMI7) z-scores and current asthma at 32 yrs of age

Asthma onset	BMI7 z-score	Crude OR (95% CI)		Adjusted [#] OR (95% CI)	
		Females	Males	Females	Males
7-21 yrs of age ¹	Quartile 1	1.00	1.00	1.00	1.00
	Quartile 2	1.62 (0.51-5.18)	0.56 (0.10-3.16)	2.05 (0.57-7.37)	0.27 (0.03-2.60)
	Quartile 3	1.81 (0.57-5.82)	0.90 (0.19-4.17)	2.46 (0.67-8.99)	0.33 (0.03-3.27)
	Quartile 4	0.95 (0.24-3.69)	0.28 (0.03-2.55)	1.59 (0.36-6.96)	0.27 (0.03-2.60)
	Trend across quartiles	1.01 (0.70-1.47)	0.76 (0.42-1.35)	1.17 (0.78-1.76)	0.62 (0.29-1.31)
	p-value [*]	0.94	0.35	0.45	0.21
>21 yrs of age ⁵	Quartile 1	1.00	1.00	1.00	1.00
	Quartile 2	0.76 (0.16-3.51)	2.97 (0.76-11.64)	0.48 (0.09-2.75)	3.24 (0.79-13.26)
	Quartile 3	1.70 (0.46-6.29)	1.20 (0.23-6.15)	1.93 (0.50-7.36)	1.68 (0.31-9.04)
	Quartile 4	3.86 (1.20-12.42)	1.11 (0.22-5.70)	3.56 (1.02-12.39)	0.96 (0.15-6.27)
	Trend across quartiles	1.73 (1.17-2.57)	0.93 (0.60-1.43)	1.75 (1.13-2.69)	1.02 (0.61-1.69)
	p-value ⁵	0.01	0.73	0.01	0.95

[#]: adjusted for smoking as an adult, forced expiratory volume in one second at 7 yrs of age and years of secondary schooling; ¹: data correspond to 26 females and 11 males; ^{*}: for trend; ⁵: data correspond to 26 females and 18 males.

Conclusions

- ***Obésité = comorbidité de l'A chez l'enfant ?***
 - sévérité, contrôle, exacerbations : +/- , Fonction
 - efficacité des traitements
- ***L'expression paraît moindre chez l'enfant :***
 - niveau de l'obésité
 - histoire naturelle
 - période à risque : adolescent
 - différences garçons, filles
- ***Phénotype distinct ?***
 - profil inflammatoire particulier – conséquences pour le Tt ?
 - racines pédiatriques du phénotype adulte ???
- ***Prévention :***
 - précoce ... et pour tous les risques associés