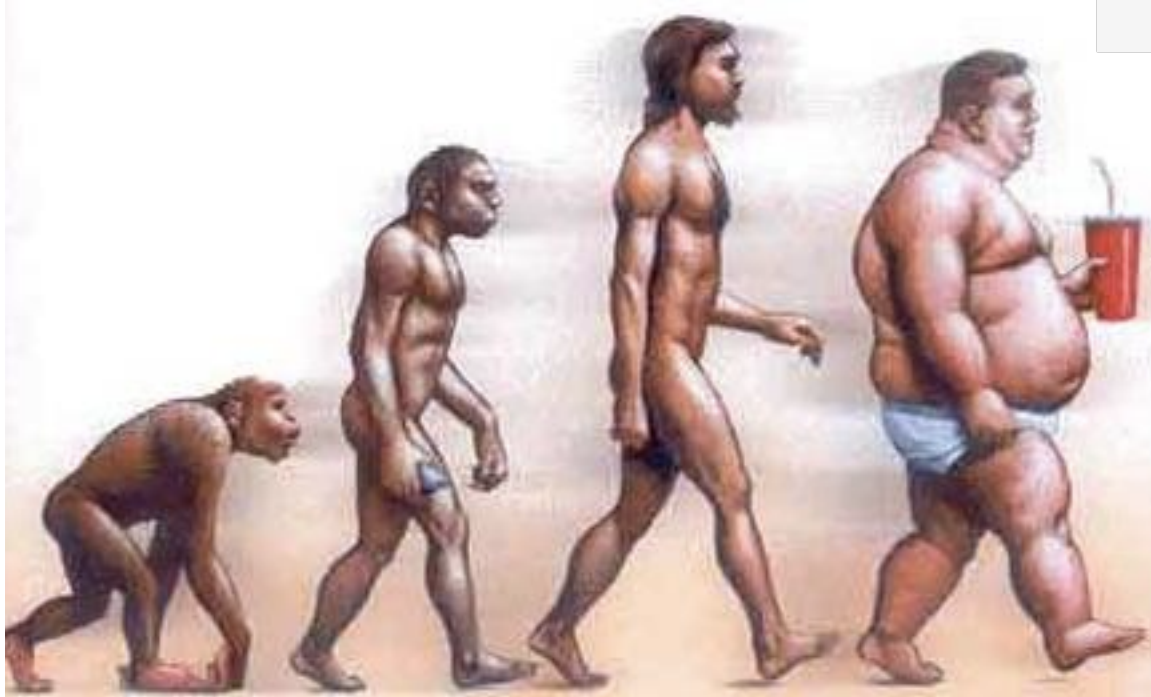




OBÉSITÉ ET ASTHME

1. Définitions et épidémiologie
2. Modèles animaux
3. Clinique et physiopathologie
4. Traitement

Définitions

- ▶ L'obésité est une maladie chronique évolutive
- ▶ L'obésité est une maladie complexe qui résulte d'une interaction entre une multitude de facteurs génétiques et environnementaux.
- ▶ Les facteurs en cause dans le développement de l'obésité sont multiples et intriqués : densité calorique de l'alimentation, sédentarisation, facteurs psychologiques, rôle de l'hérédité, contexte socioéconomique.



Définitions :

- ▶ IMC = Indice de Masse Corporelle

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (en m)}}$$

- ▶ Classification :

Maigreur	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Surpoids	25,0 - 29,9
Obésité modérée	30,0 - 34,9
Obésité sévère	35,0 - 39,9
Obésité massive	≥ 40,0

CARDIOVASCULAIRES	Hypertension artérielle* Insuffisance coronarienne* Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) Accidents vasculaires cérébraux* Thromboses veineuses profondes – Embolie pulmonaire Insuffisance cardiaque
RESPIRATOIRES	Dyspnée d'effort, syndrome restrictif Syndrome d'apnées du sommeil* Hypoventilation alvéolaire Asthme
MECANIQUES	Gonarthrose, coxarthrose, lombalgies
DIGESTIVES	Stéatose hépatique, NASH* Hernie hiatale, reflux gastro-oesophagien Lithiase biliaire*
CANCERS	Homme : prostate, colon Femme : sein, ovaire, endomètre, col utérin
METABOLIQUES- ENDOCRINIENNES	Insulinorésistance*, Syndrome métabolique* Diabète de type 2* Hypertriglycéridémie*, HypoHDLémie* Hyperuricémie*, Goutte Dysovulation, syndrome des ovaires polykystiques* Infertilité Hypogonadisme (homme, obésité massive)
CUTANÉES	Hypersudation Mycoses des plis Lymphoedème
RENALES	Acanthosis Nigricans*
RISQUE OPERATOIRE	Protéinurie, hyalinose segmentaire et focale
AUTRES	Hypertension intracrânienne Complications obstétricales

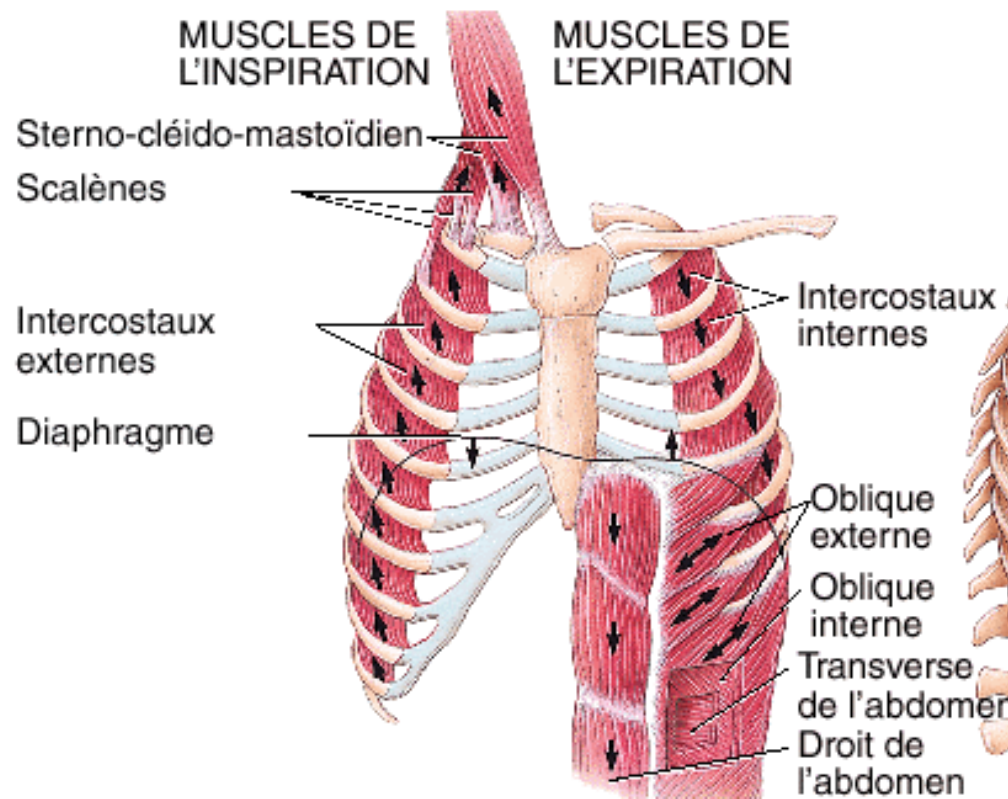
La liste des complications est longue...



*Le signe * indique les complications pour lesquelles une répartition abdominale du tissu adipeux est considérée comme facteur de risque indépendant de la corpulence globale.*

Effet de l'obésité sur le système respiratoire

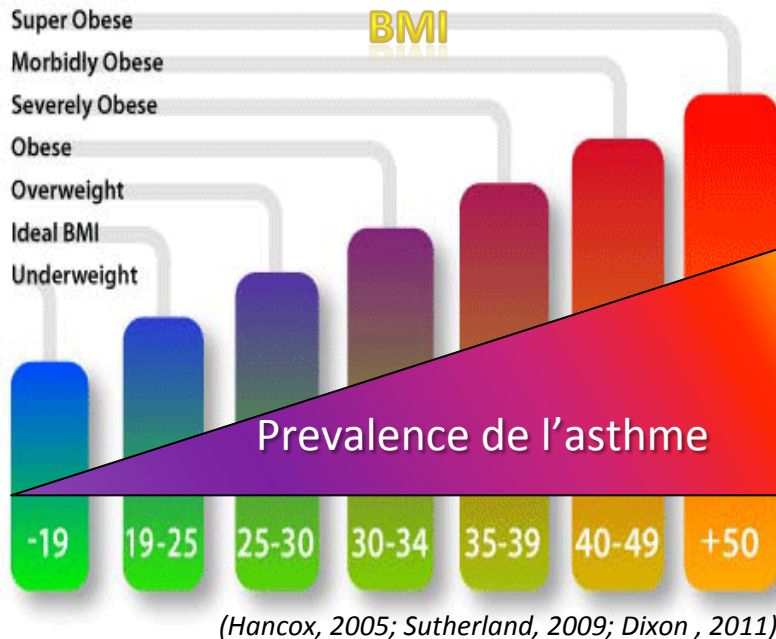
- ▶ Au repos : les muscles respiratoires représentent :
 - 3% de la consommation d'O₂ chez le sujet de poids normal
 - 15% chez le sujet en obésité morbide



Augmentation du travail respiratoire par diminution de la compliance pulmonaire et thoracique et augmentation des résistances

- L'obésité et l'asthme sont deux problèmes majeurs de Santé Publique avec 2,1 billions d'obèses et 300 millions d'asthmatiques dans le monde

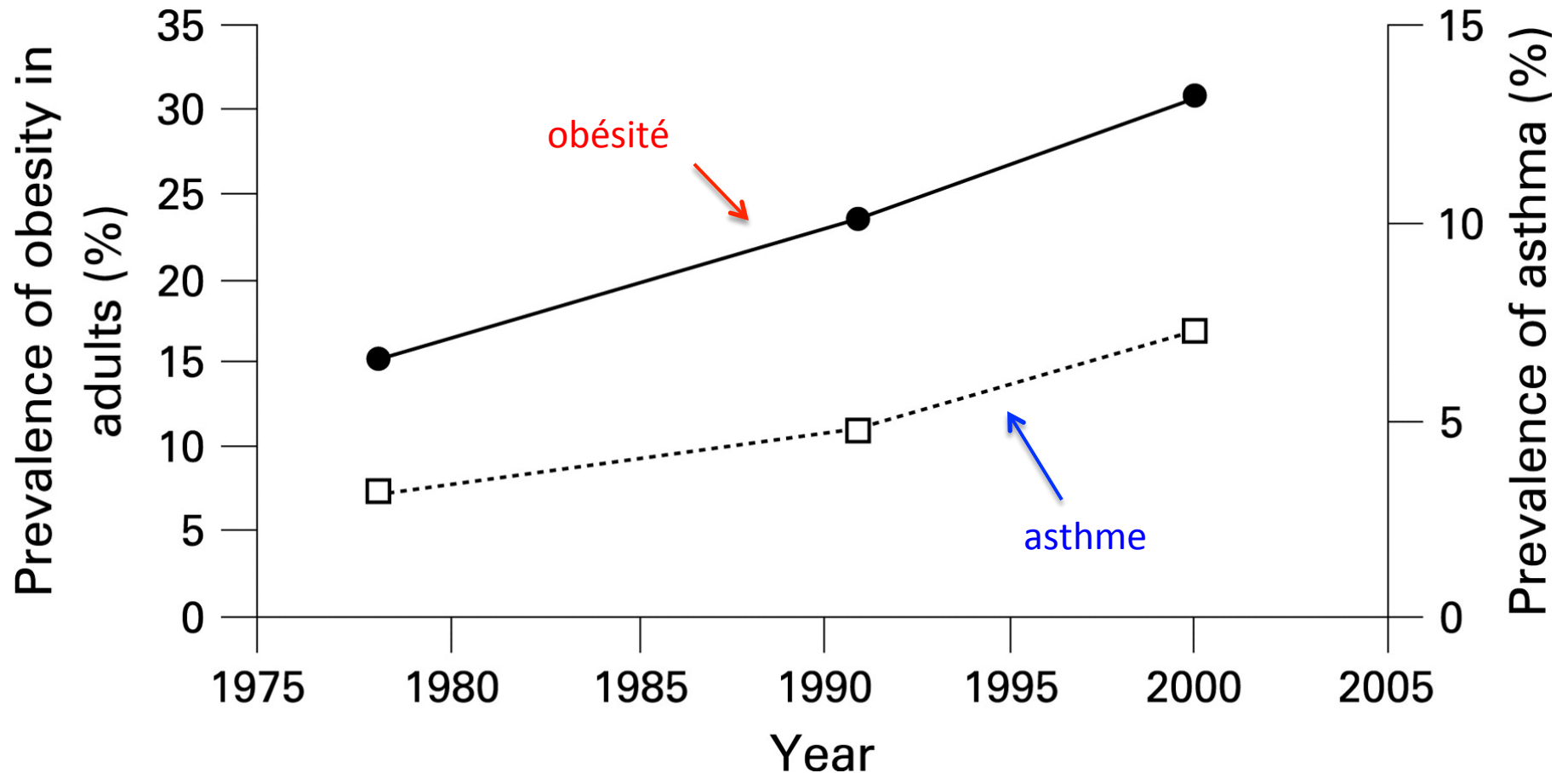
- L'obésité est un facteur de risque important de développer un asthme (Ford and al, 2005, Anto and al, 2010, Ma and al, 2010)
- L'asthme chez les sujets obèses est souvent sévère et non allergique mais a été associé avec une eosinophilie et les cytokines Th2 (Desai, AJRCCM, 2013)

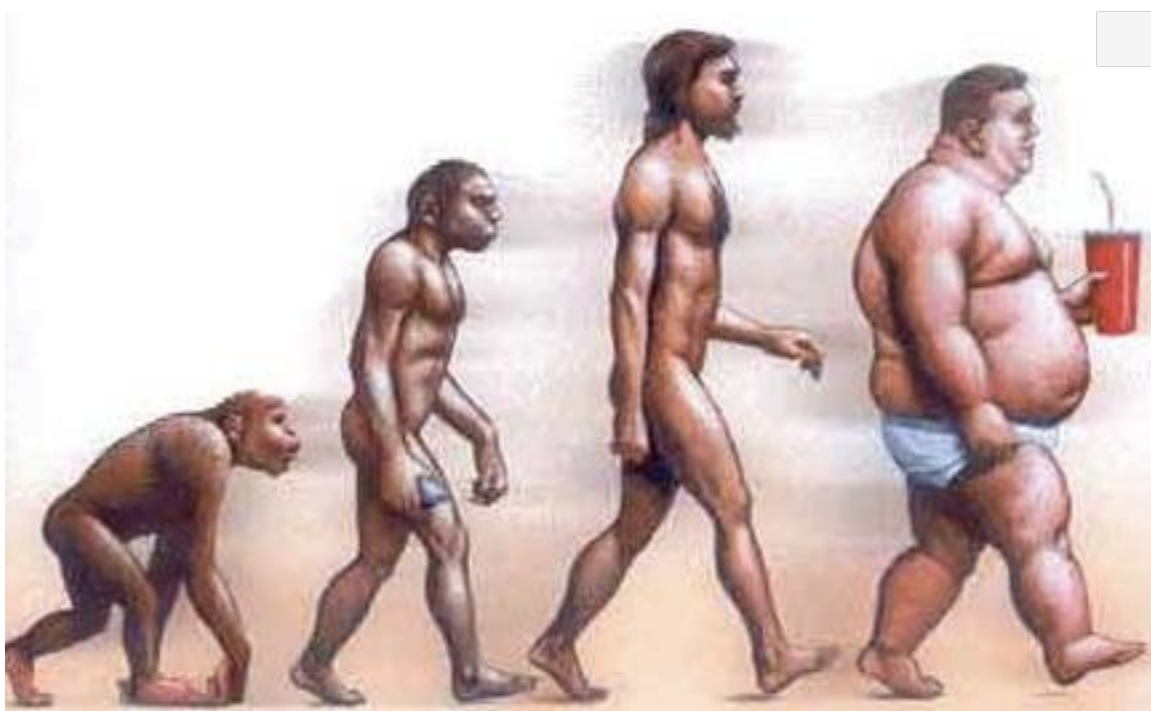


Les mécanismes sous jacents de l'aggravation de l'asthme par l'obésité restent peu connus

Relations entre l'obésité et l'asthme

► Lien épidémiologique



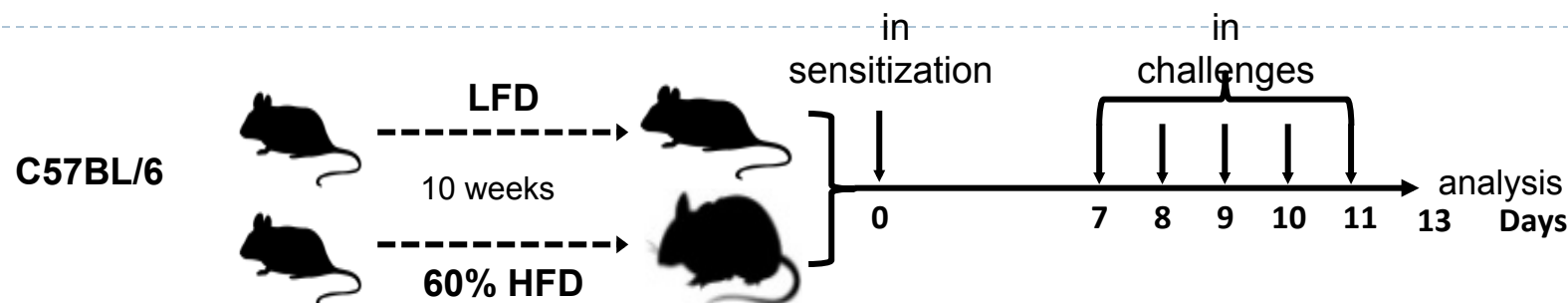


OBÉSITÉ ET ASTHME

1. Définitions et épidémiologie
- 2. Modèles animaux**
3. Clinique et physiopathologie
4. Traitement

Benoit Wallaert, Lille
2018

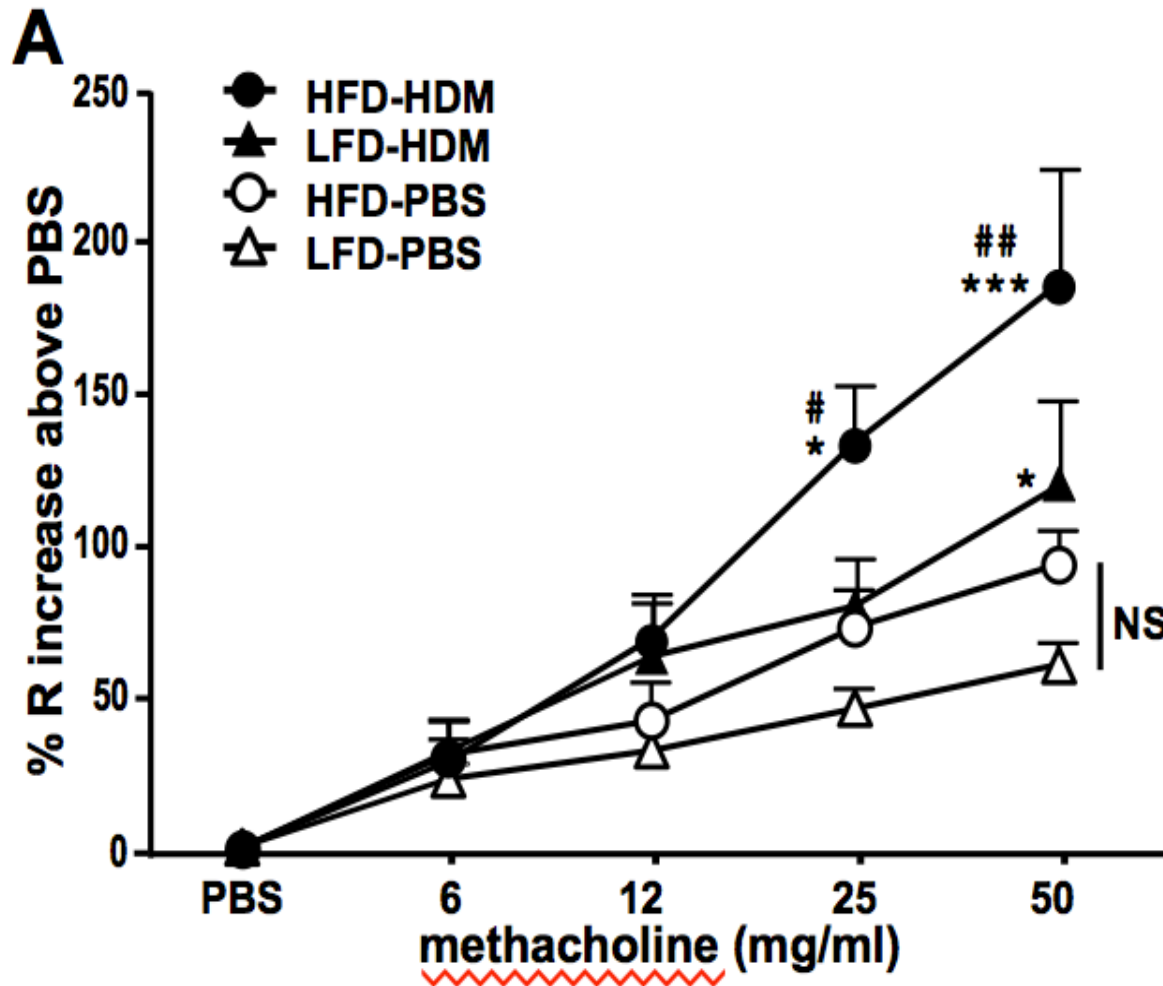
Modèle expérimental d'obésité et d'asthme aux acariens



		LFD	HFD	
% of body weight gain		120 ($\pm$ 0.9)	160 ($\pm$ 2.58)	$p < 0.001$
Inguinal adipose tissue weight (g)		0.48 ($\pm$ 0.03)	1.42 ($\pm$ 0.1)	$p < 0.001$
Perigonadic adipose tissue weight (g)		0.58 ($\pm$ 0.04)	1.99 ($\pm$ 0.13)	$p < 0.001$
Mesenteric adipose tissue weight (g)		0.23 ($\pm$ 0.02)	0.27 ($\pm$ 0.04)	$p < 0.001$
Glycemia (md/dL)		157.6 ($\pm$ 4.2)	201.8 ($\pm$ 4.5)	$p < 0.001$
IPGTT	AUC of glycemia	41036 ($\pm$ 1428)	55471 ($\pm$ 1204)	$p < 0.001$
	% increase of insulin	130 ($\pm$ 15)	184.5 ($\pm$ 24)	$p < 0.01$
Cholesterol (mg/dL)		98.6 ($\pm$ 4.8)	129.2 ($\pm$ 4.8)	$p < 0.001$
Triglycerides (mg/dL)		105.1 ($\pm$ 1.9)	121.5 ($\pm$ 2.6)	$p < 0.05$



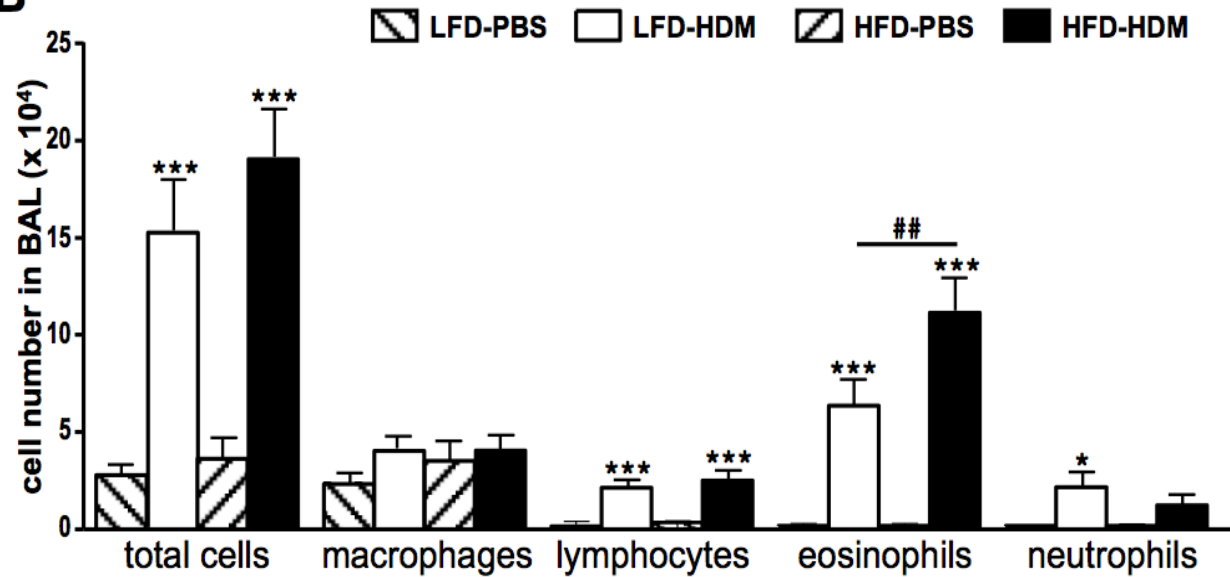
L'obésité aggrave l'HRA de l'asthme aux acariens



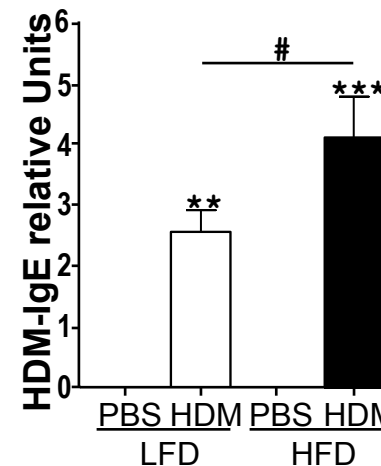
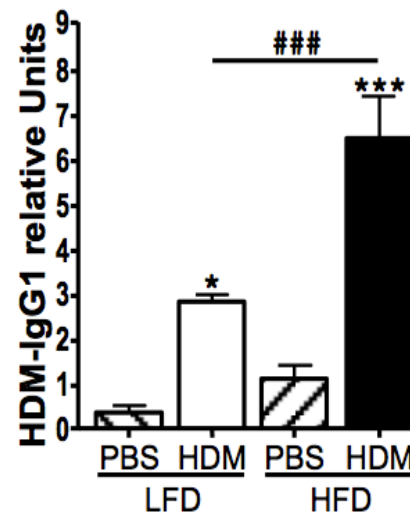
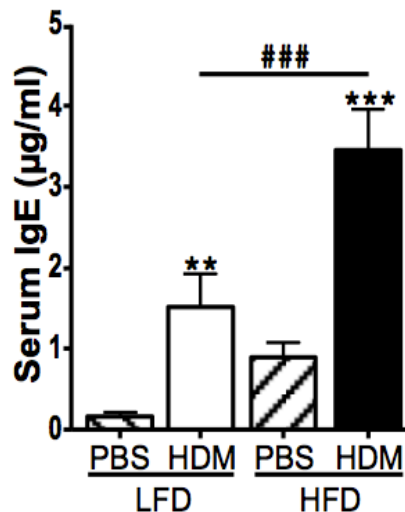
(n=7-14 per group; * HDM vs PBS; # HFD vs LFD)

L'obésité augmente l'éosinophilie du LBA et la réponse humorale Th2

B



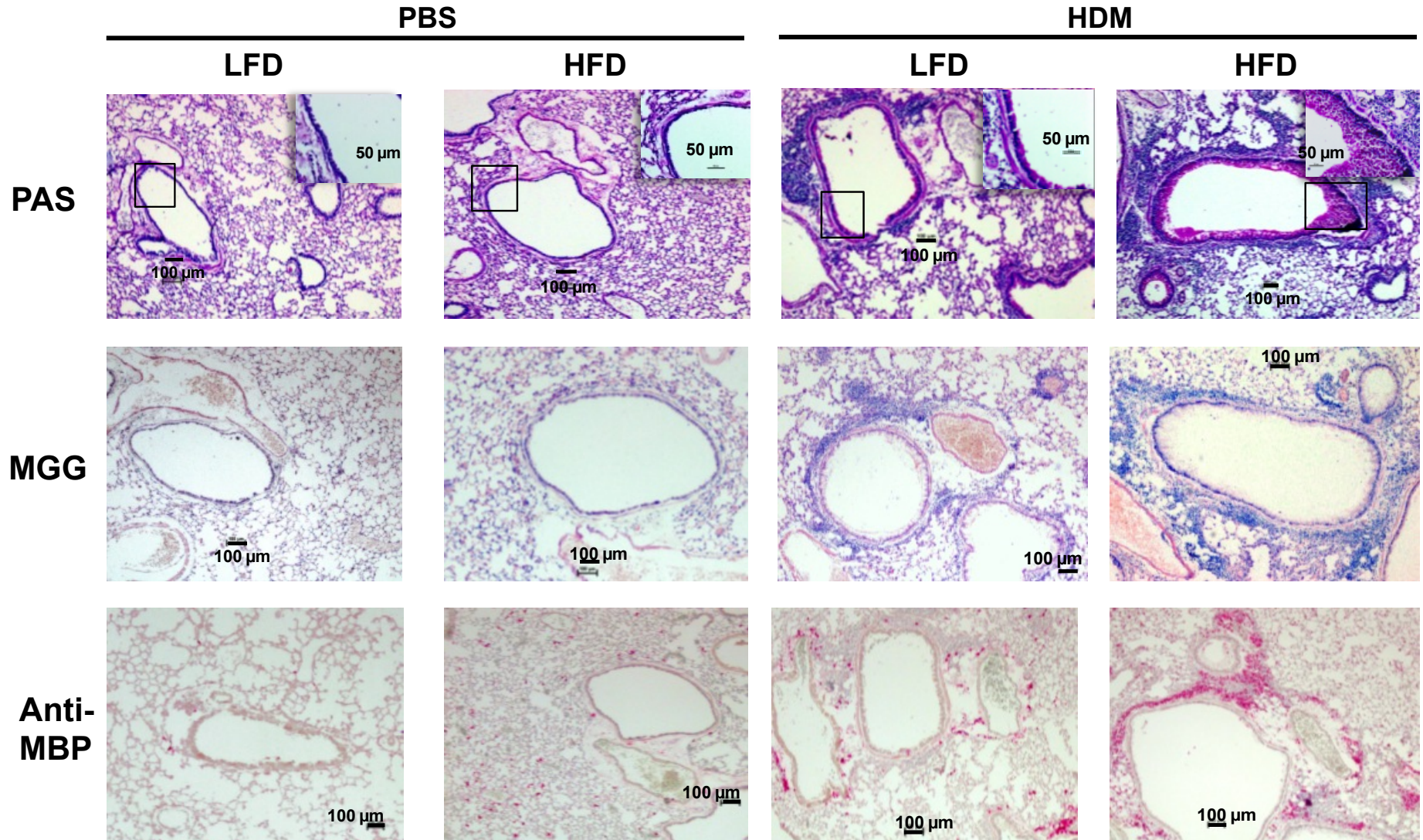
LBA



Réponse humorale

(n=7-14 per group,
* HDM vs PBS
HFD vs LFD)

L'obésité amplifie l'inflammation pulmonaire de l'asthme aux acariens



Modèles animaux

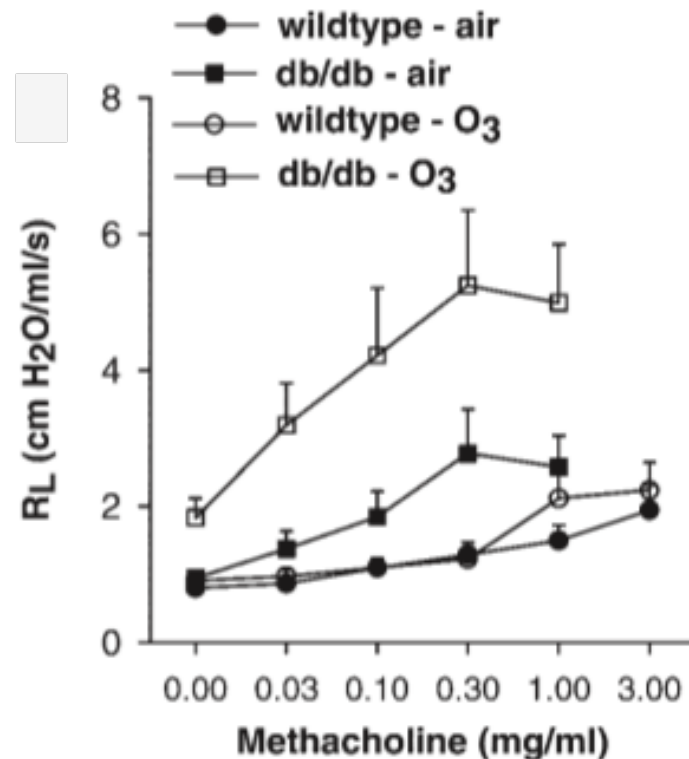
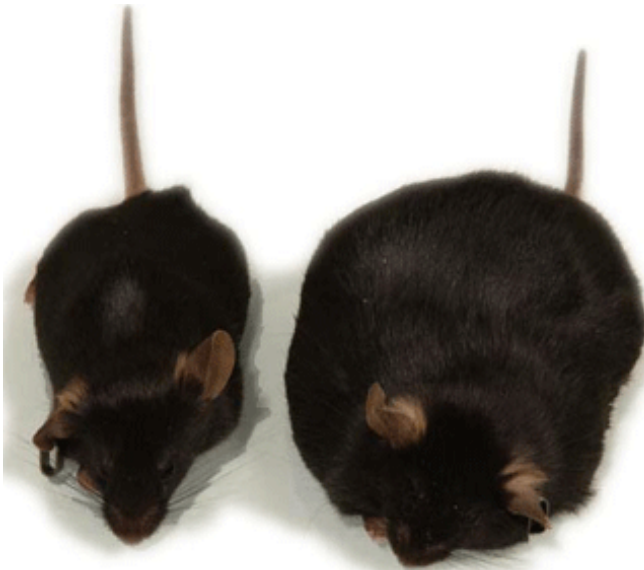
► Chez les souris ob/ob et db/db

→ absence de leptine (hormone de la satiété) ou de son récepteur par mutation génétique

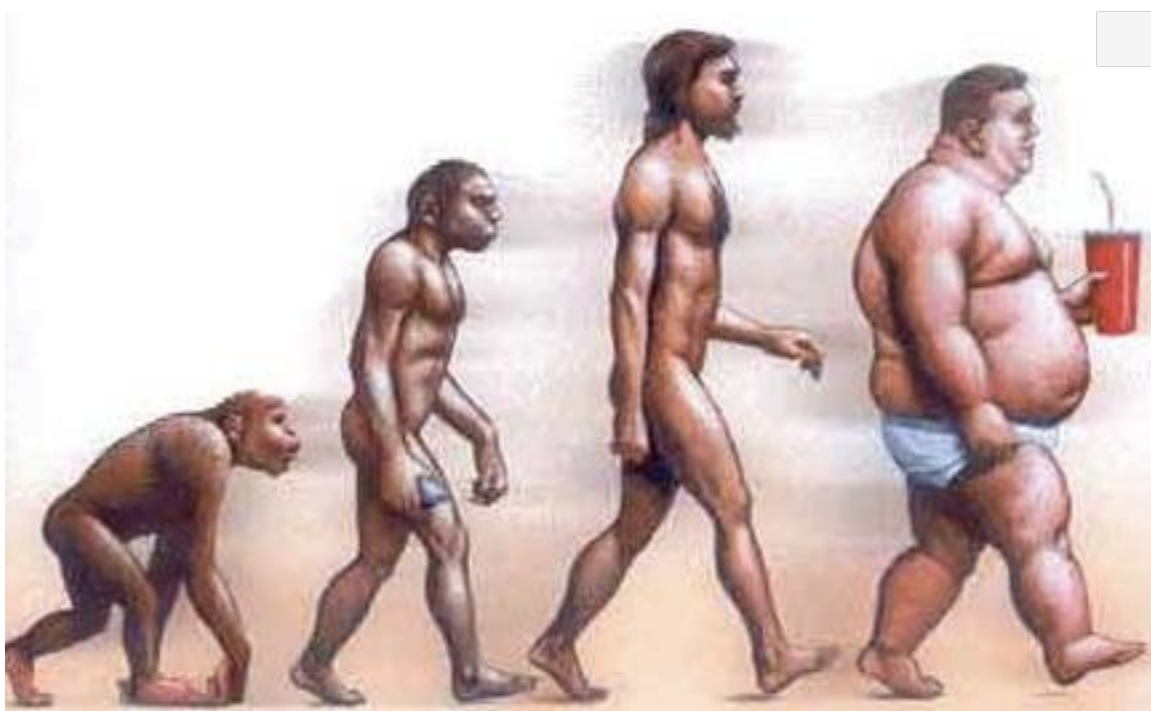
→ obésité majeure

→ hyperréactivité bronchique importante

→ ↗ inflammation des voies aériennes



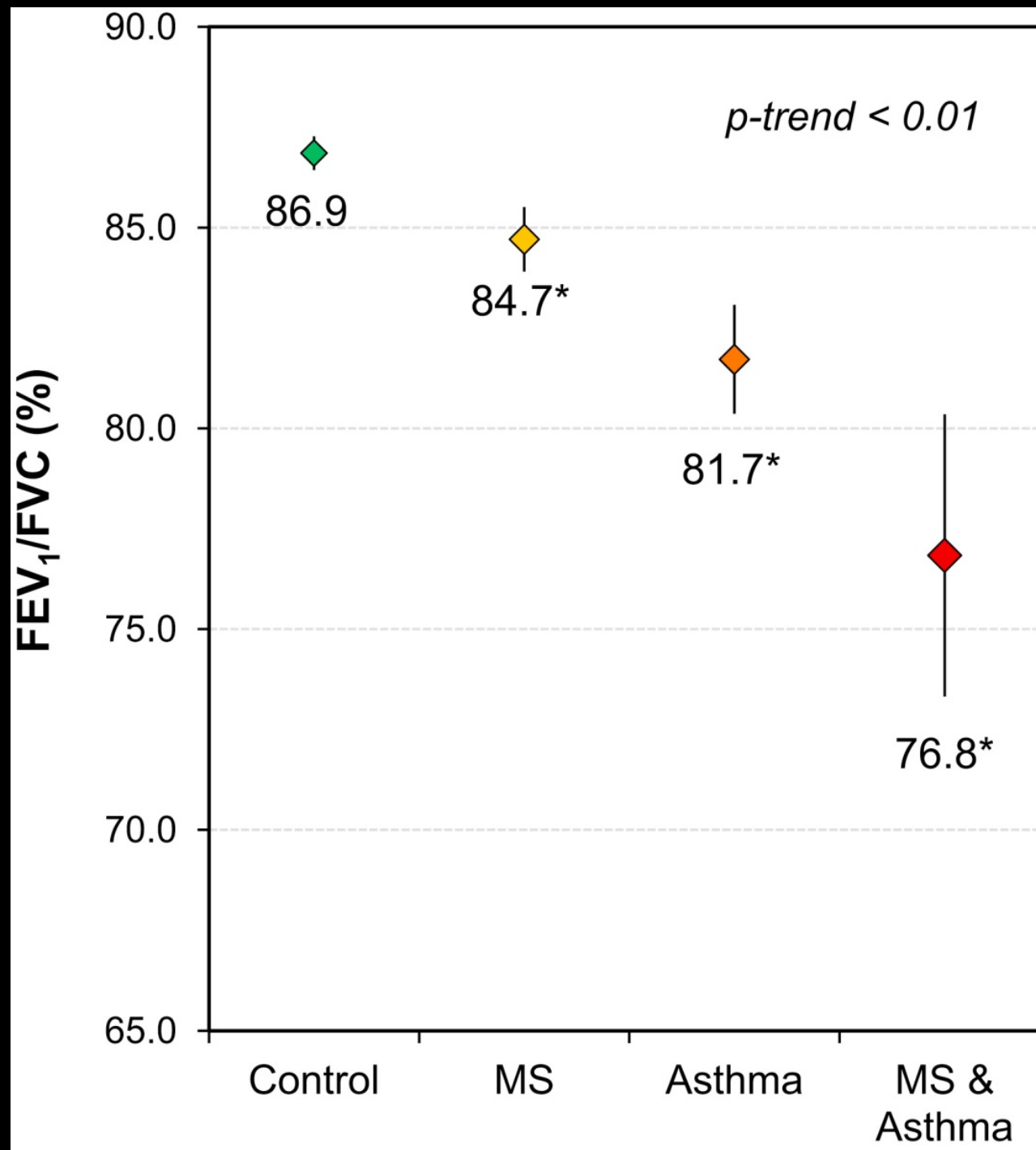
Shore SA, J Appl Physiol, 2007.



OBÉSITÉ ET ASTHME

1. Définitions et épidémiologie
2. Modèles animaux
- 3. Clinique et physiopathologie**
4. Traitement

Benoit Wallaert, Lille
2018



Relations entre l'obésité et asthme

► Lien clinique

► L'obésité précéderait l'asthme *ES Ford and All, JACI, 2005*

► Les obèses auraient un asthme plus sévère

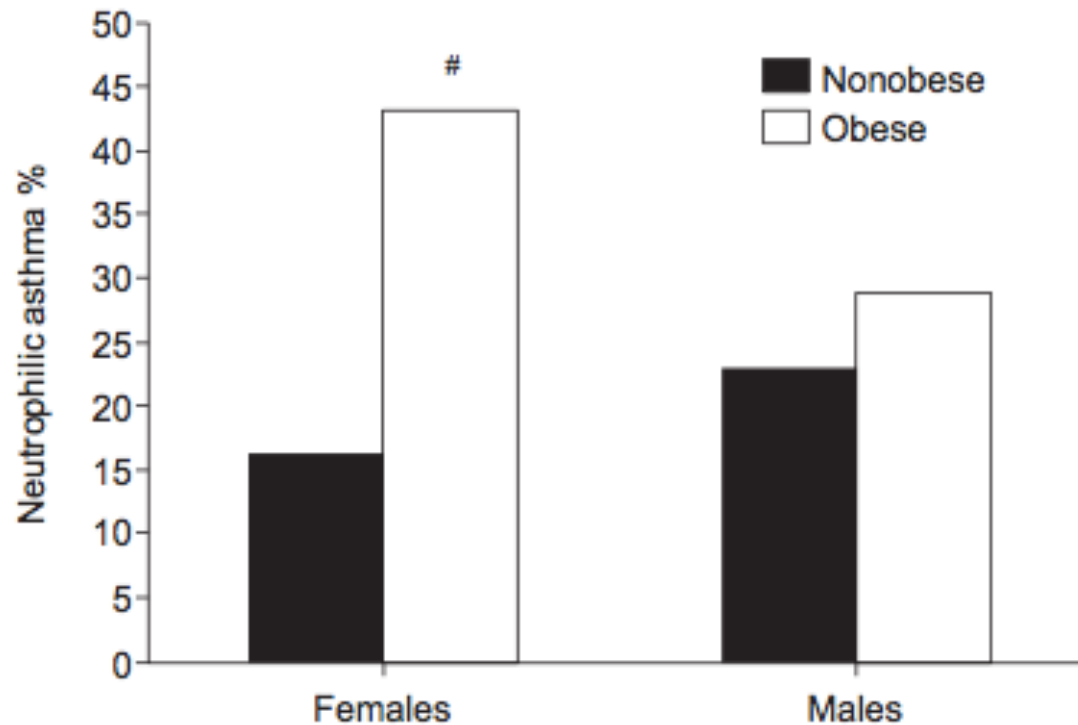
► La dose de corticoïdes inhalés serait plus importante

► La perte de poids a un effet bénéfique sur l'asthme

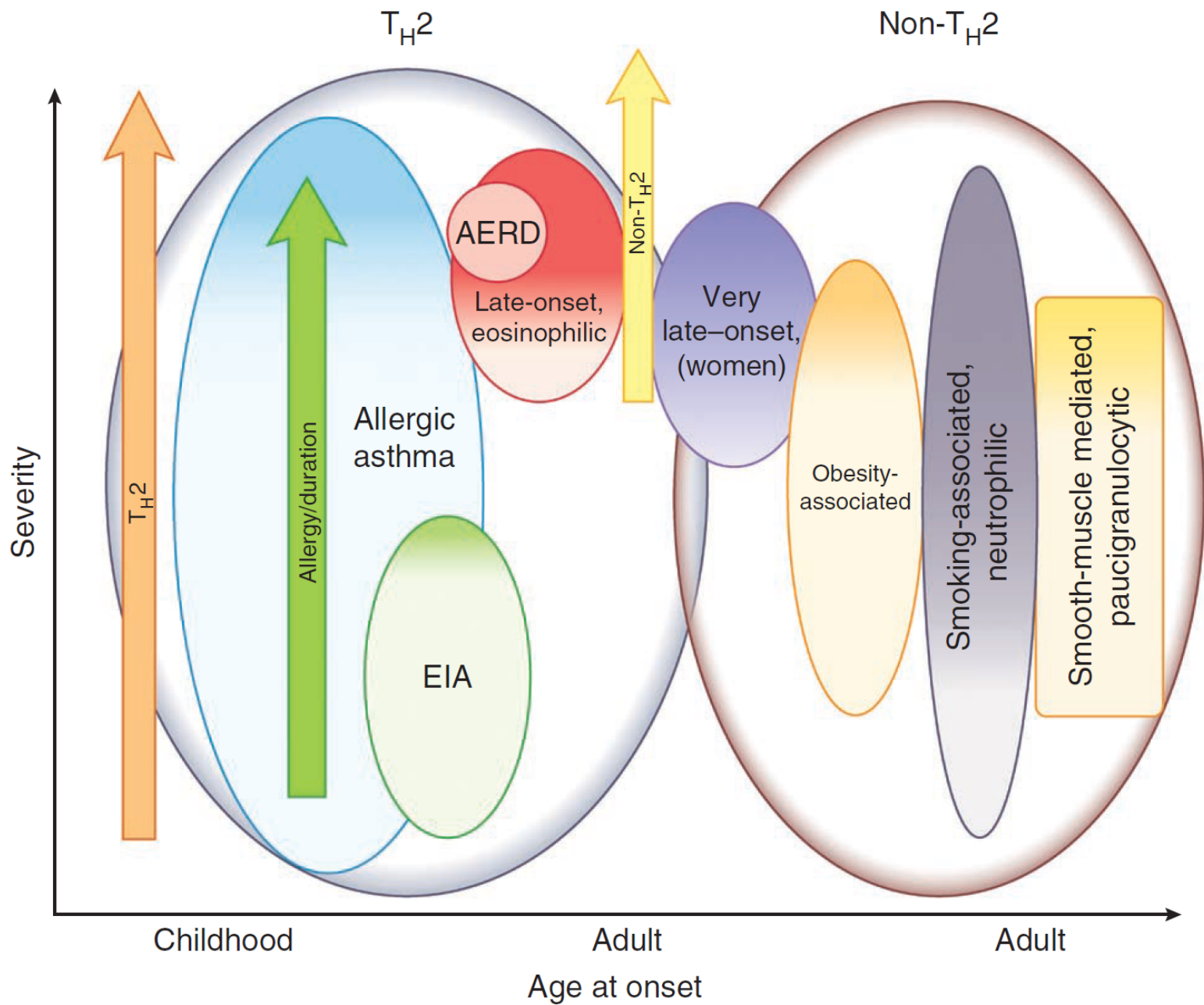
Boulet and All, Respir Med, 2007

Particularité de l'asthme de l'obèse: un phénotype?

- ▶ Asthme plutôt non allergique
- ▶ Prédominance de neutrophiles notamment chez la femme

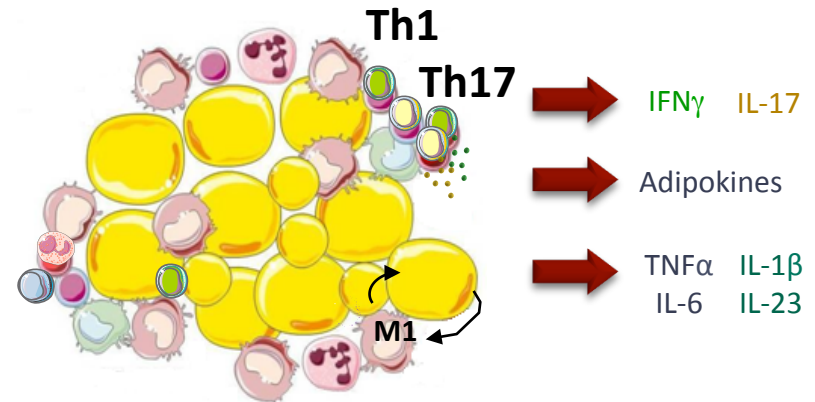
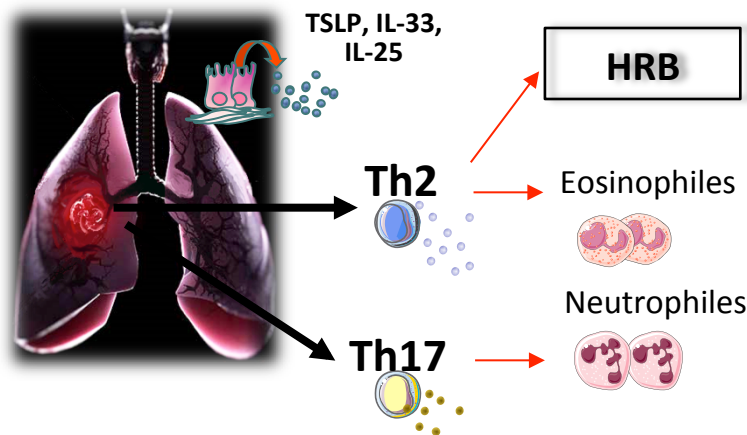


Scoot and all, Eur Respir J 2011



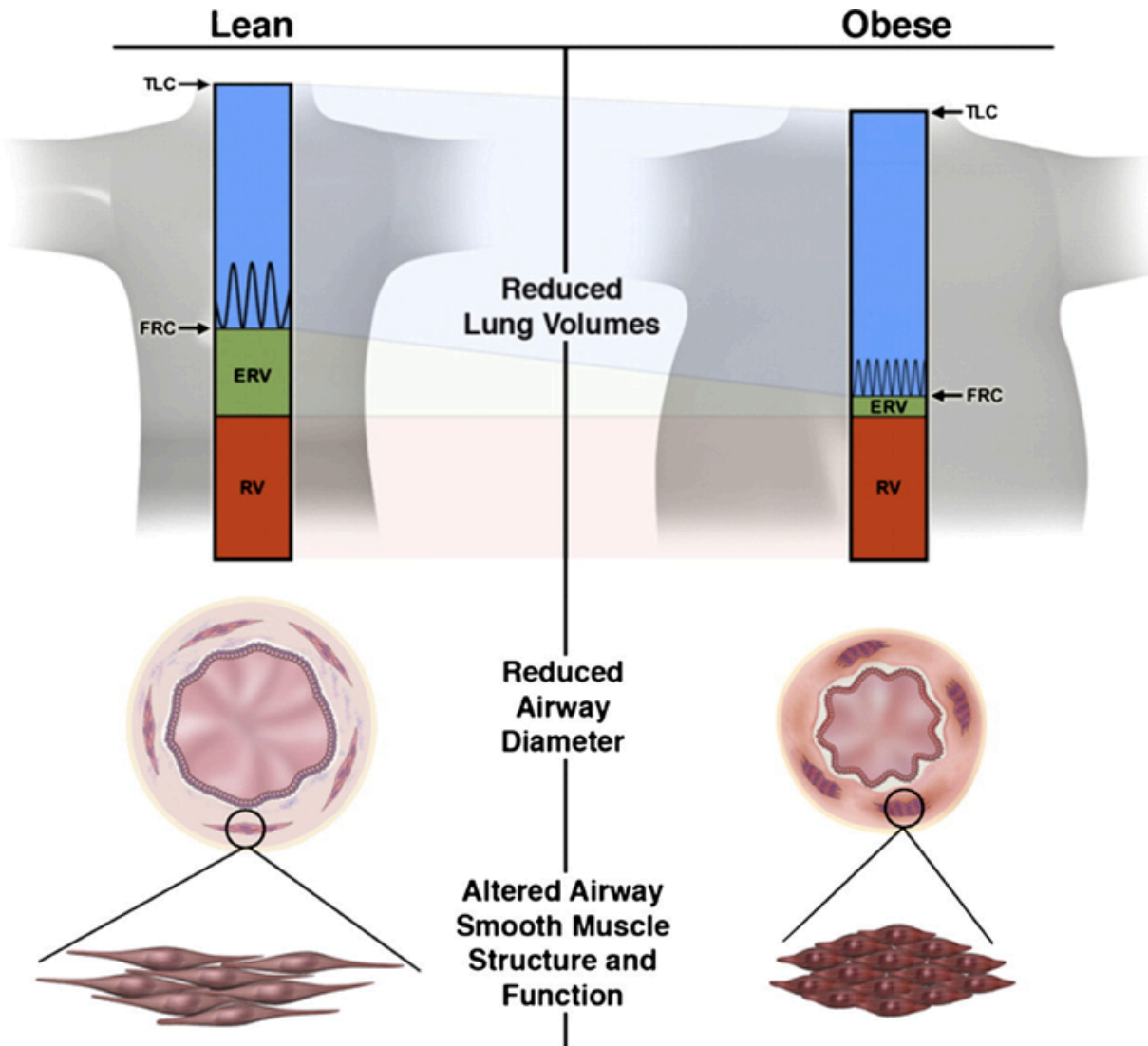
Mécanismes impliqués dans l'aggravation de l'asthme par l'obésité

- Effets mécaniques
- Facteurs génétiques
- Hormones, Excès de leptine, manque d'adiponectine
- Immunité adaptative



- Augmentation d'IL-33 dans l'asthme et dans l'obésité (Wood 2009; Zeyda, 2013)

Effets mécaniques



Respiration à bas volumes pulmonaires liée à l'obésité

« écrasement » des petites bronches

Altération structurelle et fonctionnelle des muscles lisses

Facteurs génétiques

TABLE 1. CANDIDATE GENES OF POTENTIAL RELEVANCE TO BOTH OBESITY AND ASTHMA

Locus	Candidate Genes	Relevance to Asthma	Relevance to Obesity
5q	ADRB2	Controls airway tone	Controls metabolic rate
	NR3C1	Modulates inflammation	Modulates inflammation
6p	TNF, HLA gene cluster	Modulates immune and inflammatory responses	Modulates immune and inflammatory responses
11q13	UCP2, UCP3	Unknown	Controls metabolic rate
	IgE (FCεRB)	Th2 inflammatory response	Unknown
12q	STAT6, IGF1, IL1A, LTA4H	Modulates inflammatory responses	Modulates inflammatory responses

Definition of abbreviations: ADRB2 = β_2 -adrenergic receptor; IGF = insulin-like growth factor; IL1A = interleukin 1 α ; LTA4H = leukotriene A4 hydroxylase; NR3C1 = glucocorticoid receptor; STAT6 = signal transducer and activator of transcription gene; TNF = tumor necrosis factor; UCP = uncoupling protein.

Beuther DA, Am J Respir Crit Care Med, 2006



Asthme et obésité ont des
gènes candidats communs



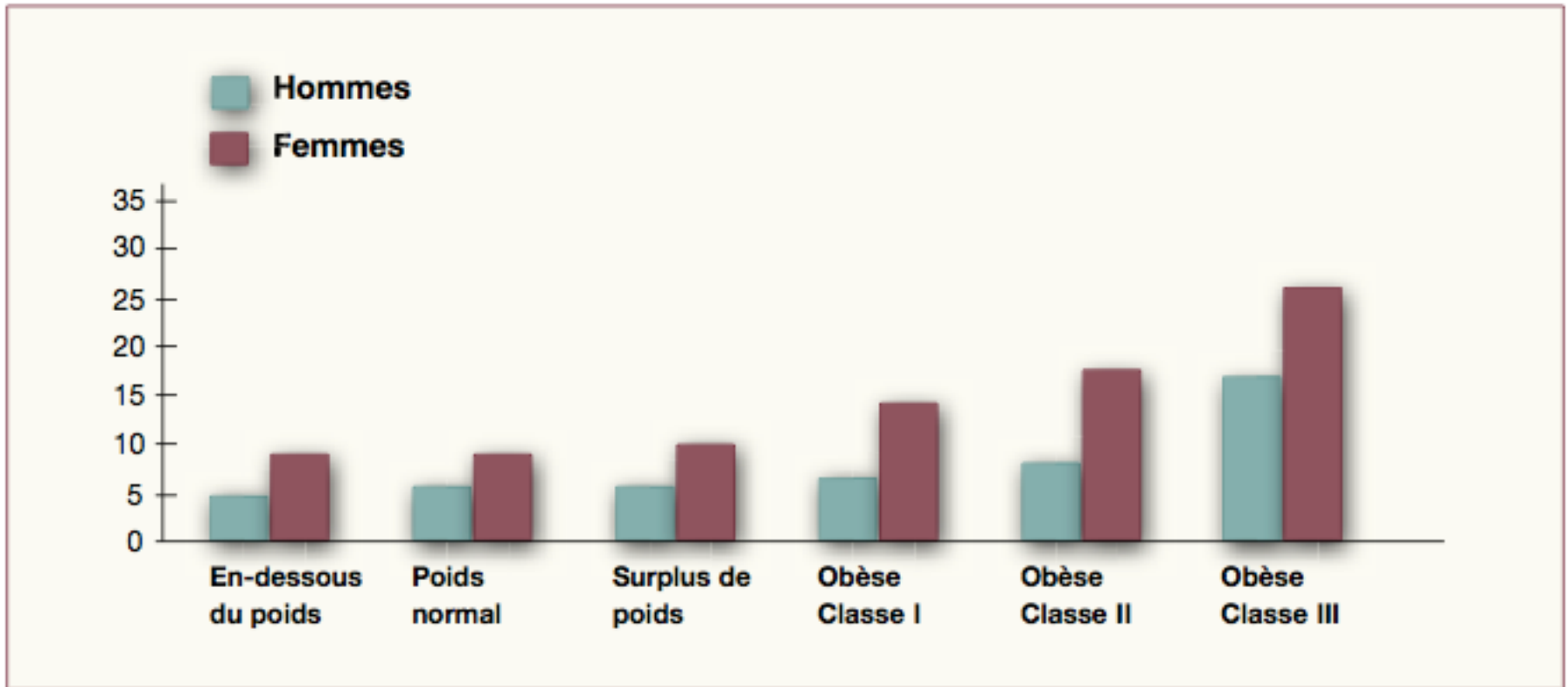
Variants communs aux deux maladies ou
influençant des voies physiologiques communes



Mécanismes

► Hormones

Boulet LP, Can Respir J. 2007



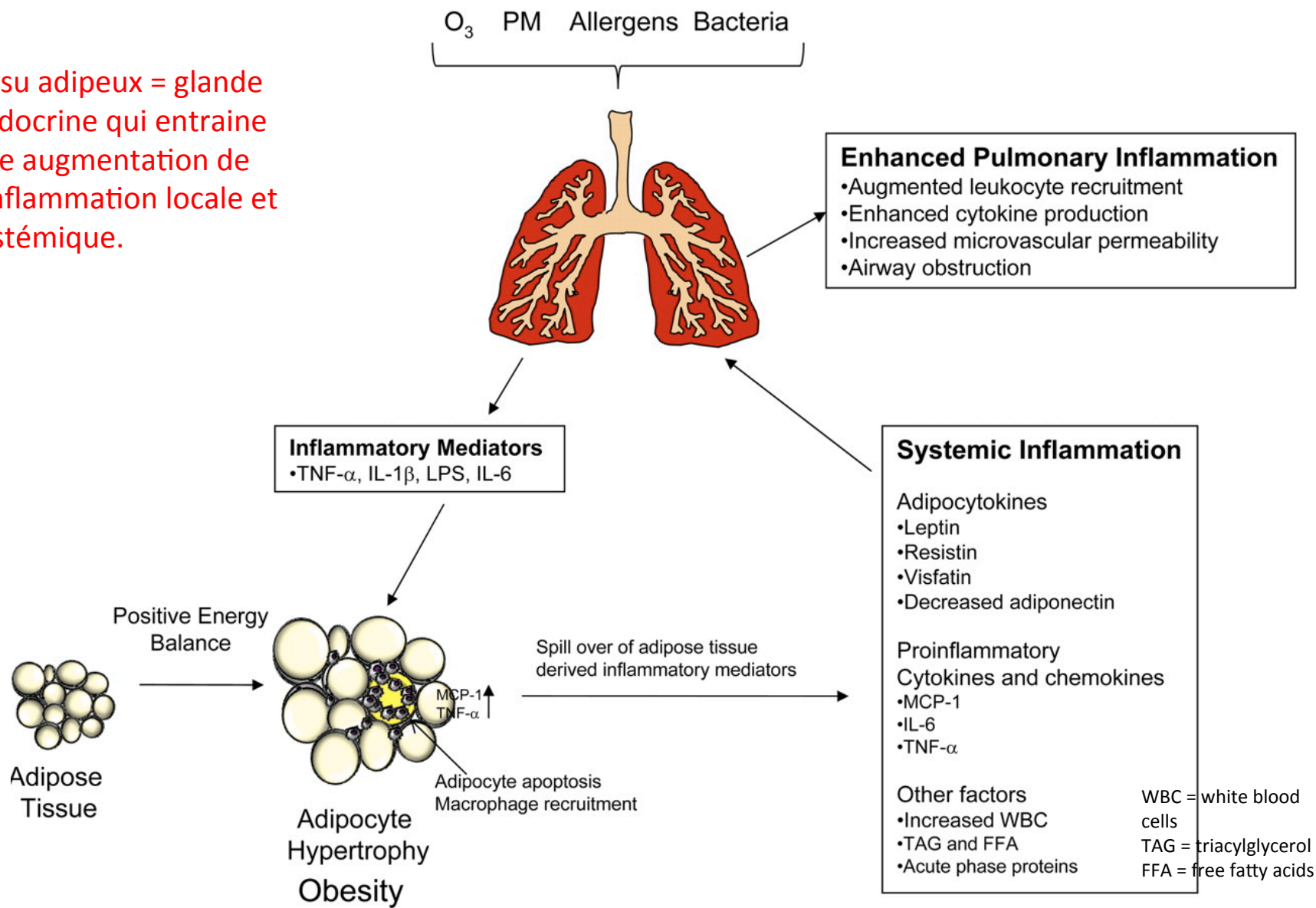
% d'hommes et de femmes souffrant d'asthme en fonction de l'IMC



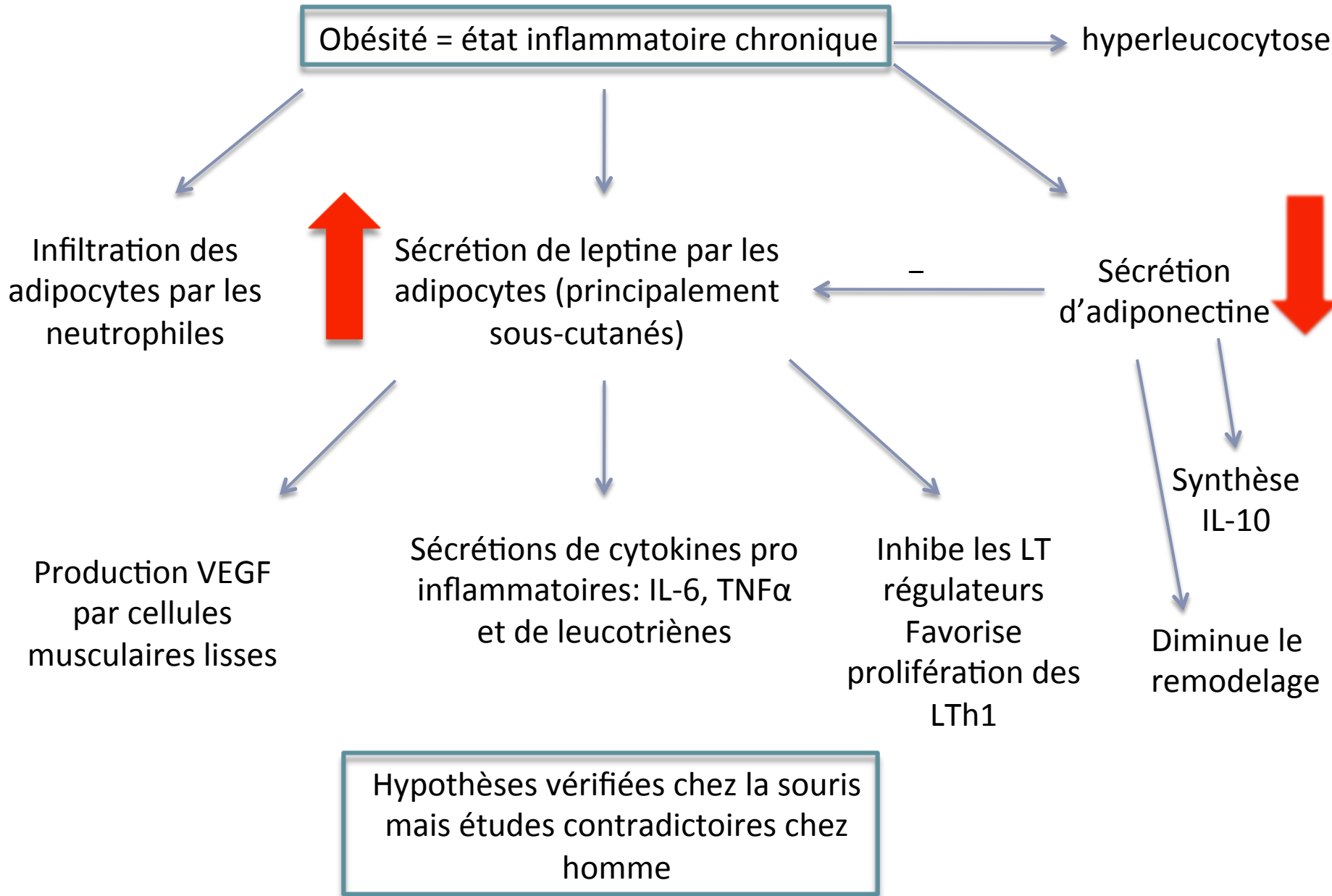
Il semble que l'asthme touche plus les femmes obèses que les hommes obèses : rôle des hormones?

Obésité et inflammation

Tissu adipeux = glande endocrine qui entraine une augmentation de l'inflammation locale et systémique.

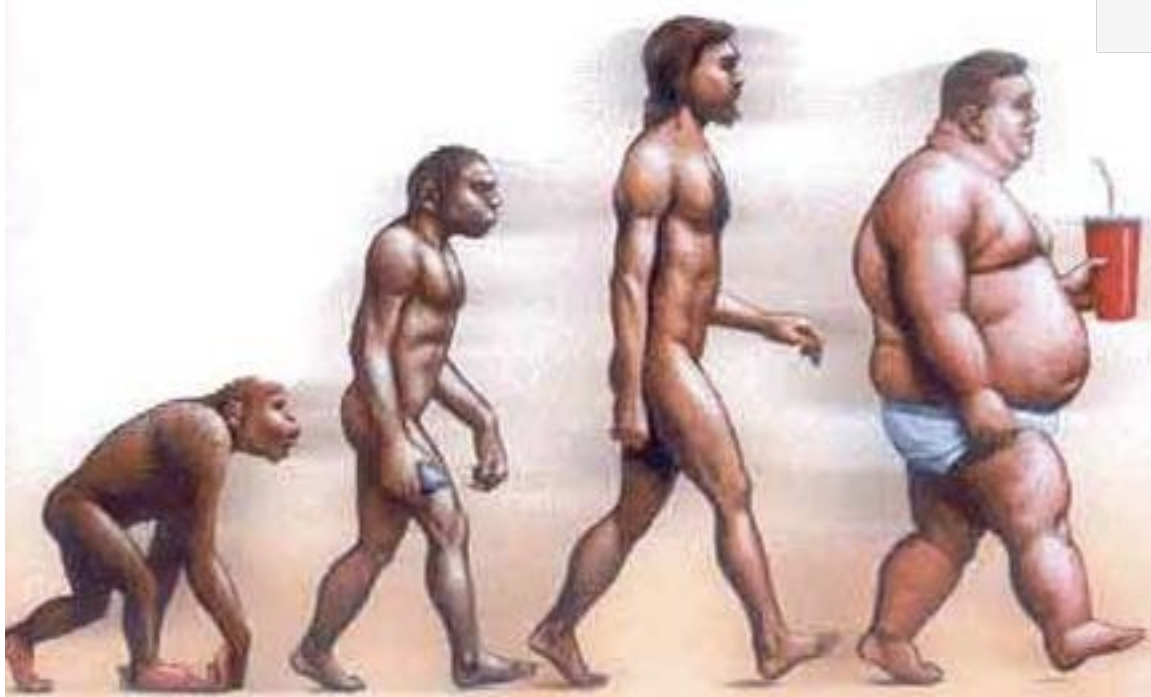


Rôle des adipokines



Facteurs aggravants ou confondants

- ▶ Reflux gastro-oesophagien :
 - ▶ Aggrave l'asthme
 - ▶ Diagnostic d'asthme erroné devant une toux nocturne sur un reflux fréquent chez l'obèse
- ▶ Syndrome d'apnée du sommeil :
 - ▶ Aggrave l'asthme
 - ▶ Erreur diagnostic sur une reprise bruyante et sifflante de la respiration

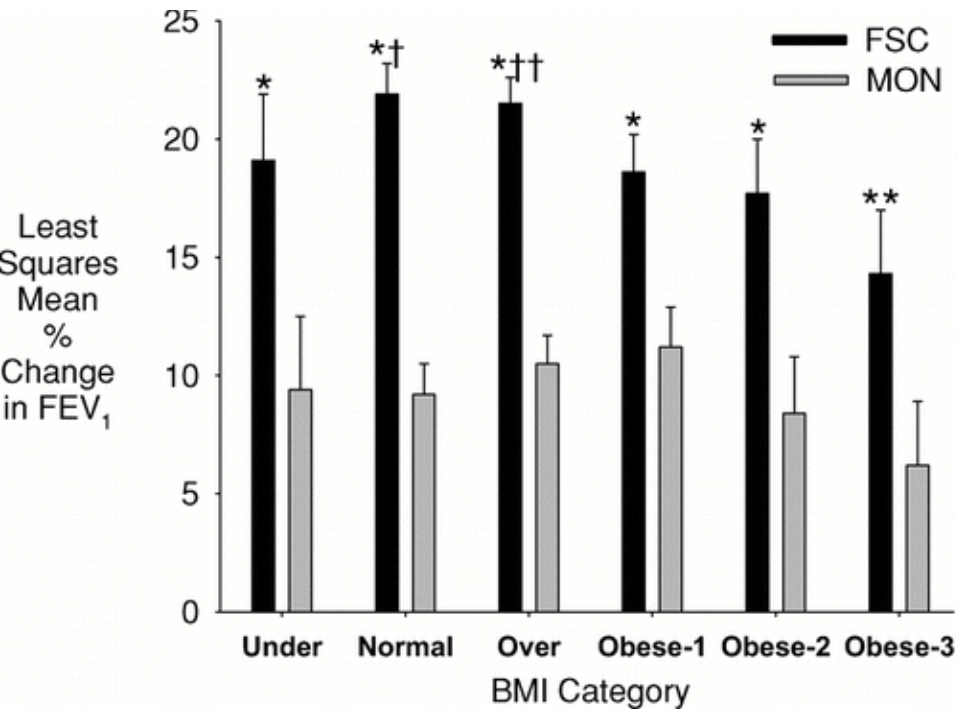


OBÉSITÉ ET ASTHME

1. Définitions et épidémiologie
2. Modèles animaux
3. Clinique et physiopathologie
- 4. Traitement**

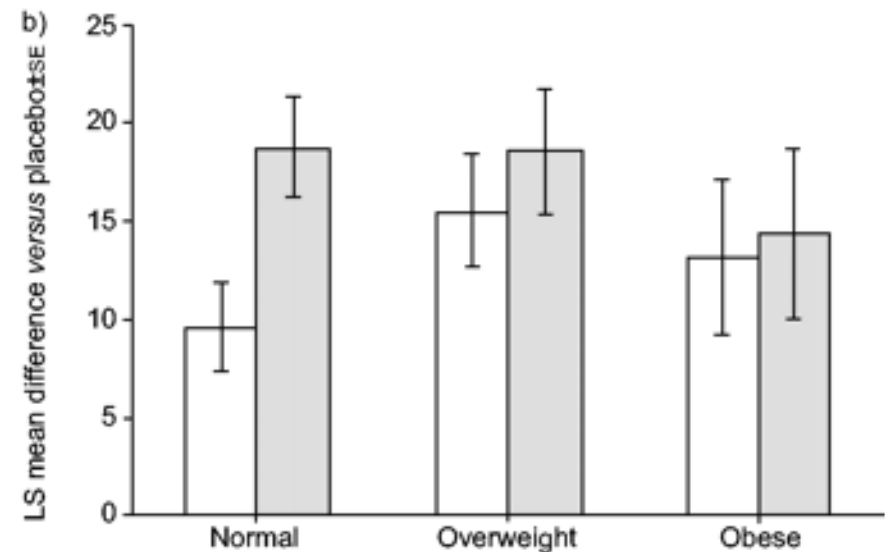
Benoit Wallaert, Lille
2018

Traitement



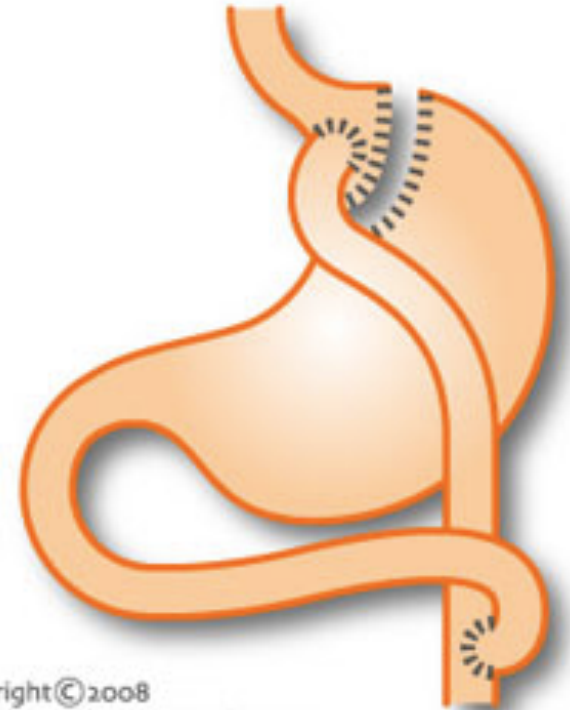
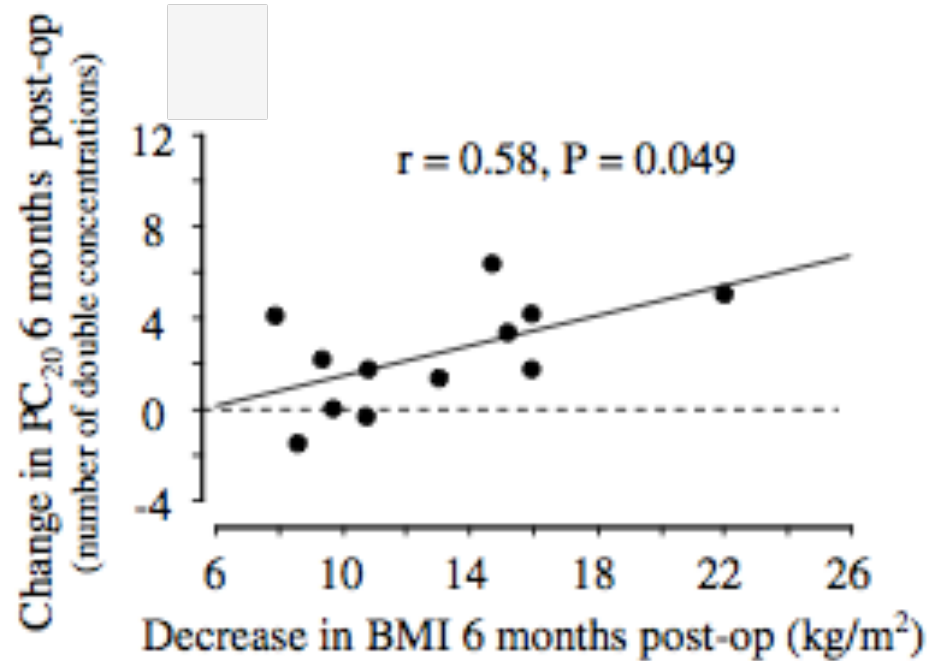
Camargo CA Jr, *J Asthma*, 2010

- ▶ Moindre efficacité des traitements, notamment des corticoïdes inhalés
- ▶ Intérêt des anti leucotriènes?



Peters-Golden M, *Eur Respir J*. 2006

Perte de poids:



Boulet LP, Respir Med. 2012

chirurgie bariatrique = perte de poids importante :

- diminution de l'hyperréactivité bronchique
- amélioration des volumes pulmonaires
- diminution de la sévérité de l'asthme = meilleur contrôle de la maladie

Environmental Exposures

- Smoking**
 - Maternal smoking a risk factor for both asthma and obesity.
- Air Pollution**
 - Exposure to air-pollution a risk factor for both asthma and obesity.

Diet

- Fructose**
 - High fructose diet promotes systemic metabolic dysfunction, increases AHR and airway oxidative stress.
- Vitamin D**
 - Obesity is associated with low vitamin D – may be a risk factor for both obesity and asthma.
- High-fat diet**
 - Increase in lung innate lymphoid cells and IL-1 β pathway – increases innate and allergic airway AHR, and neutrophilic airway inflammation.

The Microbiome

- SCFAs**
 - Bacterial colonization of the gut plays key role in fermentation of dietary fiber and generation of SCFAs which modulate immune function.
- High Fiber diet**
 - Increased maternal systemic acetate through altered gut microbiome, may inhibit allergic airway inflammation in offspring.
- Low fiber diet**
 - Reduced circulating propionate, through altered gut microbiome: alters dendritic cell function, attenuates allergic airway inflammation.
- Antibiotics**
 - Antibiotic exposure early in life affect maturation of the immune system and is associated with asthma and with obesity.
- Probiotics**
 - Probiotic supplementation in early life reduces risk of atopy.
- Airway microbiome**
 - Increased BMI associated with changes in airway microbiome and decreased eosinophilia



Genetic Factors

- CH13L1**
 - Involved in fat accumulation and Th2 inflammation.
- PRKCA**
 - Candidate gene associated with BMI and asthma.
- LEP**
 - Associated with asthma and with obesity pathogenesis.
- DENND1B**
 - Largest GWAS of BMI and asthma in children & adults.

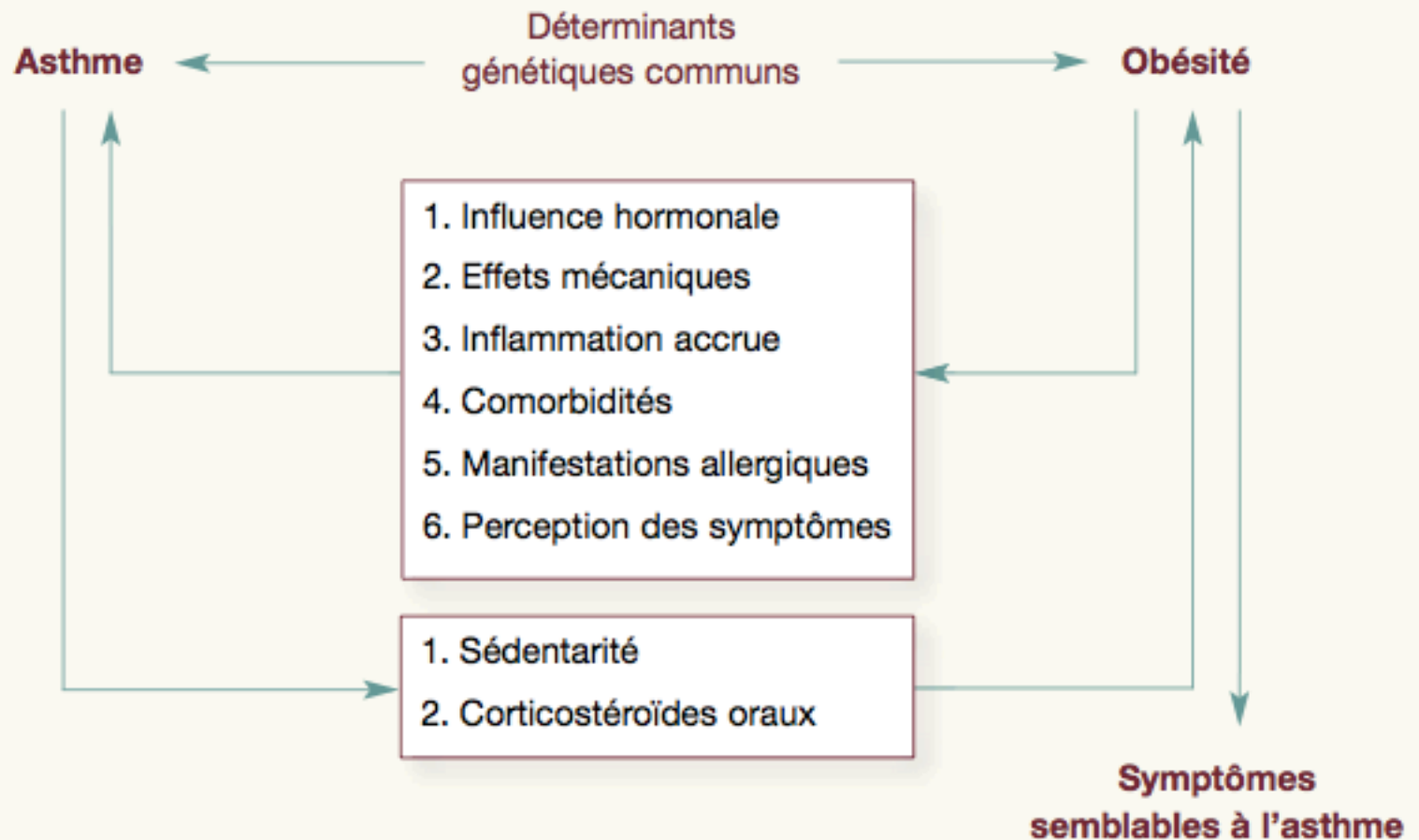
Metabolic and Immune Function

- Insulin/dyslipidemia**
 - Associated with asthma and poor lung function.
 - May contribute to AHR and remodeling via epithelial damage and ASM proliferation.
- Leptin**
 - Increased in obesity; its expression correlates with AHR in obese asthmatics. Increases AHR in mouse models.
- Adiponectin**
 - Decreased in obesity; inhibits eosinophil recruitment.
- Cytokines**
 - Increased circulating pro-inflammatory cytokines like TNF and IL-6 could contribute to "outside-in" airway disease.
- Oxidative Stress**
 - Increased oxidative stress; may contribute to decreased NO – and endogenous bronchodilator – bioavailability.
- Innate Immunity**
 - Innate lymphoid cells (ILCs) contribute to adipose tissue homeostasis, and innate immune responses involving Th17 pathway and ILCs may contribute to obese asthma.
 - Macrophage activation by ILCs may be an important link between adipose tissue and asthma outcomes.
- Surfactant**
 - Reduced surfactant protein A (SPA) in obesity; may affect eosinophil responses.
- Adaptive Immunity**
 - Obesity skews CD4 cells toward Th1 polarization, which is associated with worse asthma severity and control.

Mechanical Effects

- Lung function**
 - Changes in the mechanical properties of the lungs and chest wall lead to significant decrements in FRC and ERV.

Résumé



Conclusion

- ▶ Il reste encore beaucoup d'inconnues...
- ▶ Le lien obésité et asthme reste de compréhension difficile
- ▶ Le patient obèse nécessite une prise en charge particulière sur le plan du traitement
- ▶ Les co morbidités doivent être recherchées et traitées
- ▶ La recherche doit être poursuivie pour mieux comprendre la physiopathologie

Merci de votre attention

