

**EVALUATION RETROSPECTIVE DE LA RELATION ENTRE
L'INDICE DE MASSE CORPORELLE ET LE PHENOTYPE
INFLAMMATOIRE DE L'ASTHME**

Mémoire présenté par **DELCOUR Aurélie**

en vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité spécialisée en épidémiologie et économie de la santé

Année académique 2018 - 2019

EVALUATION RETROSPECTIVE DE LA RELATION ENTRE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE ET LE PHENOTYPE INFLAMMATOIRE DE L'ASTHME

Promoteur : Docteur F. Schleich

Mémoire présenté par **DELCOUR Aurélie**

en vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé Publique

Finalité spécialisée en épidémiologie et économie de la santé

Année académique 2018 - 2019

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire en Sciences de la Santé Publique.

Je voudrais dans un premier temps remercier le Dr Schleich, pneumologue au CHU de Liège. En tant que promotrice, elle m'a guidée, conseillée, encadrée tout au long de ce travail avec implication et expertise.

Je souhaite remercier également l'équipe de techniciennes en laboratoire et la statisticienne pour leurs précieux conseils ainsi que Madame Dardenne et le Professeur Donneau pour avoir répondu à mes questions concernant la partie statistique de ce travail.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance à ma famille, mes amis et toutes les personnes qui y ont participé d'une façon ou d'une autre, elles ont été d'un grand soutien.

Table des matières

Résumé	0
Abstract	0
Introduction	1
L'asthme	1
Phénotypes inflammatoires d'asthme	1
L'asthme bronchique sévère	2
L'obésité	3
Evaluation de l'obésité	3
Facteurs de risque d'obésité	4
Conséquences de l'obésité	4
Lien entre asthme et obésité	5
Phénotype de l'asthme du sujet obèse	7
Question de recherche et objectif du travail	8
Matériel et méthodes	9
Type d'étude et description du lieu	9
Paramètres recueillis	9
Collecte des données	11
Méthodes d'analyse	12
Résultats	13
Présentation de la population générale	13
Répartition des phénotypes inflammatoires en fonction de l'indice de masse corporelle	16
Caractéristiques démographiques	22
Paramètres fonctionnels respiratoires	22
Paramètres inflammatoires	23
Présentation des analyses complémentaires	24
Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques dénutris (table 4)	26
Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques de poids normal (table 5)	26
Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques en surpoids (table 6)	28
Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques obèses (table 7)	28

Discussion 29

Conclusion 34

Bibliographie 35

Annexes 40

Résumé

Objectifs : L'asthme et l'obésité sont de nos jours deux maladies qui touchent une majorité de la population et sont en perpétuel évolution. L'obésité est par ailleurs une comorbidité indéniable de l'asthme bronchique. C'est pourquoi il est essentiel d'explorer le lien qui existe entre ces deux pathologies afin de faire face aux enjeux de santé publique. Tout d'abord nous avons étudié la répartition des phénotypes inflammatoires de l'asthme en fonction de l'indice de masse corporelle sur un échantillon de population liégeoise. Ensuite l'influence d'autres facteurs sur le phénotype inflammatoire a été étudiée pour chaque catégorie d'indice de masse corporelle.

Matériel et méthodes : une base de données du CHU de Liège comprenant des sujets asthmatiques de tout âge confondu à partir de 6 ans a été analysée. Pour y être inclus, le sujet doit avoir consulté un pneumologue du CHU de Liège, répondu à des questionnaires et passé une série d'exams notamment une analyse de sputum. Les individus ont été catégorisés en 4 groupes distincts : les dénutris (<18,5), les personnes ayant un poids dans les limites de la norme (18,5 – 24,9), les personnes en surpoids (25 – 29,9) et les obèses (>30).

Résultats : Dans notre large cohorte de 1816 patients, nous avons démontré que les phénotypes inflammatoires varient en fonction de la catégorie de poids du patient. De façon intéressante, la catégorie de sujets dénutris présente une forte proportion de phénotypes inflammatoires neutrophiliques (35%) et éosinophiliques (42%). Ces asthmatiques à l'IMC<18.5 ont plus souvent une maladie à début précoce et associée à une sensibilisation aux aéro-allergènes communs. Par ailleurs, seuls 22% des sujets obèses présentent une inflammation corticosensible alors qu'il s'agit de la catégorie pondérale qui présente le moins bon contrôle symptomatique de l'asthme. Les prédicteurs des phénotypes inflammatoires semblent similaires dans les différentes catégories pondérales, et tels que rapportés précédemment dans la littérature.

Conclusion : L'inflammation bronchique de l'asthmatique varie en fonction de son IMC. Phénotyper l'asthme du sujet obèse semble d'autant plus important que seuls 22% d'entre-eux ont une inflammation bronchique éosinophilique. En effet, l'absence d'inflammation corticosensible chez 78% des asthmatiques obèses permet d'éviter l'escalade thérapeutique dans la prescription des corticostéroïdes, recommandée en cas de mauvais contrôle symptomatique par les guidelines GINA, qui serait inutile chez les non éosinophiliques et responsable d'effets secondaires. La dissociation entre inflammation bronchique et contrôle symptomatique chez l'asthmatique obèse est le plus probablement explicable par un problème de mécanique ventilatoire avec restriction des volumes pulmonaires. La prise en charge de ces patients doit indispensablement comporter l'obtention d'une perte pondérale et le maintien d'une activité physique régulière.

Mots clés : asthme, obésité, phénotype inflammatoire, IMC

Abstract

Goals: Nowadays, asthma and obesity are two diseases which affect a majority of the population and are in constant evolution. In addition, obesity is an undeniable comorbidity of bronchial asthma. That is why it is essential to explore the link between these two pathologies in order to face public health issues. First and foremost, we studied the distribution of asthma inflammatory phenotypes in accordance with body mass index (BMI) on a sample of Liège's asthmatics. Afterwards, other factors influence on the inflammatory phenotype was studied for each category of body mass index.

Material and methods: A database from the University Hospital Center of Liège (CHU), including asthmatic subjects of all ages starting at 6 years old, was analyzed. To be part of this list, subjects must be followed by a pulmonologist from the CHU, answer surveys and undergo several examinations including a sputum analysis. Subjects were categorized into 4 different groups: undernourished persons (<18.5), persons with weight within normal limits (18.5 - 24.9), overweight persons (25-29.9) and obese persons (> 30).

Results: In our large cohort of 1816 subjects we demonstrated that inflammatory phenotypes varied according to weight category. Interestingly undernourished asthmatics had a higher proportion of neutrophilic (35%) and eosinophilic (42%) asthma. Those asthmatics with BMI<18.5 had more often an early onset of the disease with a higher sensitization to common aeroallergens. While obese asthmatics had the poorest asthma control, only 22% of these asthmatics had eosinophilic inflammation. We found that predictors of inflammatory phenotypes are similar in the different weight categories and confirmed what was previously reported in the literature.

Conclusion: Bronchial inflammation in asthma vary according to the BMI. Phenotyping asthma in obese asthmatics seems crucial as only 22% of them have bronchial eosinophilic inflammation. The absence of eosinophilic inflammation in 78% of obese asthmatics indeed allow to avoid the increase in corticosteroids, recommended by GINA guidelines in uncontrolled asthma, which would be inefficient in the absence of eosinophilic inflammation and maybe induce side effects. Dissociation between airway inflammation and asthma control in obese asthmatics is probably due to restriction and ventilation abnormalities.

Keywords : asthma, obesity, inflammatory phenotype, BMI

Introduction

L'asthme

Selon GINA, l'asthme est “une maladie chronique fréquente et potentiellement grave qui fait peser une charge importante sur les patients, leurs familles et la communauté. Il entraîne des symptômes respiratoires, une limitation de l'activité et des exacerbations (crises) nécessitant parfois des soins médicaux urgents et qui peuvent être fatales” (GINA, 2016).

Cette maladie hétérogène des voies respiratoires caractérisée par une inflammation chronique est associée à des symptômes tels qu'une respiration sifflante, dyspnée, toux, oppression thoracique, qui sont fréquents mais d'intensité variable (OMS, 2016 ; GINA, 2016).

L'asthme est un problème de santé publique international. Le GINA (Global initiative for Asthma) estime le nombre d'asthmatiques dans le monde à environ 300 millions en 2016. Cette pathologie est présente dans toutes les catégories d'âge. Les coûts liés à cette pathologie chronique sont élevés suite aux traitements proposés et à l'absentéisme qui peut y être lié.

De nombreux facteurs de risque tels que la pollution, la fumée de cigarette, certaines pathologies comme le reflux gastro-œsophagien, certains médicaments peuvent induire une déstabilisation de l'asthme.

En Belgique, 4 à 7% des adultes sont atteints d'asthme bronchique (AViQ, 2017). Cependant, une étude réalisée en 1998 ayant estimé la prévalence de l'asthme sur 12 mois chez les adolescents dans 54 pays a montré que la prévalence des symptômes de l'asthme en Belgique s'élevait à environ 12% (ISAAC, 1998).

Phénotypes inflammatoires d'asthme

Il existe différents phénotypes inflammatoires d'asthme qui sont définis par des caractéristiques présentes et observables chez une personne (Diaz, 2014). Le gold standard de l'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme est l'analyse de l'expectoration induite. Le CHU de Liège possède cette méthode d'investigation non invasive qui se pratique à la clinique de l'asthme.

Le sputum est une expectoration induite par l'inhalation d'une solution isotonique ou hypertonique (solution saline 0,9% ou 3%). Le choix de la solution inhalée dépend de la valeur de VEMS initiale du patient (\geq ou $<70\%$). Cinq cents cellules inflammatoires sont examinées et comptées, ce qui permet d'établir un pourcentage de cellules inflammatoires.

Les différents phénotypes inflammatoires bronchiques sont les suivants : (Louis, 2011)

- Neutrophilique : $\geq 76\%$
- Eosinophilique : $\geq 3\%$
- Mixte granulocytaire : $\geq 76\%$ de neutrophiles et $\geq 3\%$ d'éosinophiles
- Paucigranulocytaire : $< 76\%$ de neutrophiles et $< 3\%$ d'éosinophiles

Le phénotype neutrophilique a un taux d'IgE souvent normal et réagit peu au traitement par corticoïdes. Le phénotype éosinophilique est quant à lui souvent associé à un taux d'IgE élevé et montre une bonne réponse aux corticoïdes systémiques et inhalés (Brinke, 2004 ; Schleich, 2014).

L'analyse du sputum permet de mettre en place le traitement le plus adéquat possible selon le profil inflammatoire du patient (Wenzel, 2006).

En effet, « une inflammation neutrophilique bronchique peut être résistante à la corticothérapie, alors que l'inflammation éosinophilique est sensible aux stéroïdes » (Jatakanon, 1999).

L'asthme bronchique sévère

L'asthme est défini comme sévère en cas d'exacerbations fréquentes, de trouble obstructif fixé ou de mauvais contrôle symptomatique malgré un traitement par doses élevées de corticostéroïdes inhalés et autres anti-asthmatiques. Il entraîne un remodelage profond de la paroi bronchique (Brinke, 2004). Dans l'asthme sévère, il a été suggéré que la proportion d'asthme neutrophilique était plus importante (Jatakanon, 1999). Cependant, l'étude de Wenzel S. et Schleich et al ont montré qu'une majorité des asthmatiques sévères ont une inflammation éosinophilique non contrôlée (Wenzel, 2005 ; Schleich, 2014).

L'obésité

L'obésité est la maladie du siècle ! Sa prévalence au niveau mondial est en nette augmentation. L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle présentant un risque pour la santé ».

L'OMS estimait, pour 2015, à plus de 700 millions le nombre de personnes touchées par l'obésité. Selon leurs estimations, plus de 1,9 milliards d'adultes sont en surpoids en 2016. Dans le monde, plus de 650 millions de personnes sont obèses. 15% des femmes et 11% des hommes ont un IMC supérieur à 30 et 39% des hommes et des femmes sont en surpoids (OMS, 2016 ; Boulet, 2012). « Selon The World Health Organization, l'obésité est une épidémie en escalade ». En Belgique, selon une étude transversale réalisée en 4 temps (HIS (Belgian Health Interview Surveys)), la prévalence nationale de l'obésité aurait augmenté de plus ou moins 28% entre 1997 et 2008. Ce pourcentage ne ferait qu'augmenter au fur et à mesure des années. Cependant ils décrivent également une disparité concernant la prévalence dans les différentes régions de la Belgique. Au niveau de la région Wallonne, la prévalence augmente avec un odd ratio de 1.3, comparativement à la région Flamande et Bruxelles qui ont respectivement un odd ratio de 1,07 et 1. Cette différence vient du fait que les régions ont leurs propres méthodes de prévention de l'obésité, promotion à la santé, priorité d'action mais aussi différents styles de vie (Drieskens, 2014).

Evaluation de l'obésité

L'IMC (Indice de Masse Corporelle) permet d'évaluer la sévérité de l'excès pondéral et se présente sous plusieurs catégories (Inpes, 2003) et est calculé via la formule suivante : $\frac{\text{poids (Kg)}}{\text{Taille (m}^2\text{)}}$

Classification et normes IMC :

Dénutrition	<10 - 18,5
Valeur de référence (corpulence normale)	18,5 – 24,9
Surpoids	25 – 29,9
Obésité	≥ 30
Grade 1	30 – 34,9
Grade 2	35 – 39,9
Grade 3	40

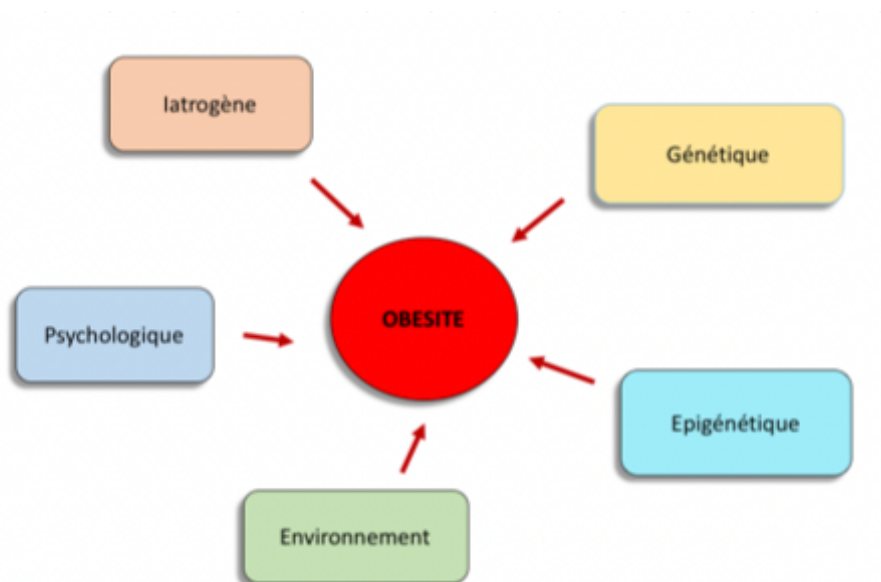
Facteurs de risque d'obésité

De nos jours, chaque pays a ses propres facteurs de risque d'obésité. Les causes de l'obésité sont multiples et peuvent avoir une origine génétique et être influencées par des causes épigénétiques, environnementales ou psychologiques. L'obésité peut également être iatrogène notamment lors d'un traitement à base de corticoïdes (glucocorticoïdes). Les glucocorticoïdes ont en effet une action sur le métabolisme glucidique, ce qui provoque une activation de la néoglucogénèse et de la néoglycogénèse mais également sur le métabolisme lipidique qui engendre une sensibilité plus accrue aux agents lipolytiques (pharmacomedicale, 2017).

Conséquences de l'obésité

L'obésité peut engendrer des comorbidités chroniques comme des cancers, un diabète ou des maladies cardio-vasculaires...

De plus, les répercussions métaboliques, psychologiques et mécaniques entraînent une augmentation de la mortalité et morbidité.



Il est important de savoir que l'asthme et l'obésité coexistent fréquemment. Les personnes obèses, particulièrement celles qui ont un indice de masse corporelle supérieur à 40, ont un risque majoré de comorbidité telle que l'asthme (Belle, 2008).

Selon l'étude de Romieu I. et ses collaborateurs, l'association entre l'obésité et l'asthme est plus présente chez la femme que chez l'homme (Romieu, 2003). Ces résultats sont en opposition avec ceux d'une autre étude aux Etats-Unis qui démontre une similarité entre les deux sexes (Ford, 2004).

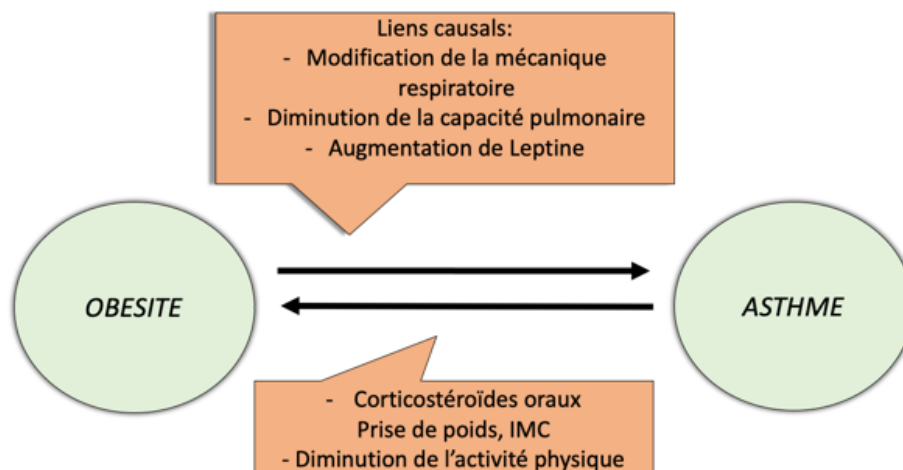
Aux Etats-Unis, des études transversales et longitudinales ont démontré qu'il y avait une augmentation de la prévalence de l'asthme chez les personnes obèses. Cette association peut être décrite dans deux sens qui donnent une signification bien différente.

Premièrement, l'asthme conduit à une réduction de l'activité physique chez le sujet atteint et par conséquent, une prise de poids qui va de l'embonpoint à l'obésité. L'obésité peut également être induite suite aux effets secondaires des corticostéroïdes. La perte pondérale conduira ou non à une amélioration du contrôle de l'asthme dans ce cas (Weiss, 2004).

Dans la deuxième hypothèse, les sujets obèses peuvent développer de l'asthme. La Leptine est un médiateur produit par le tissu adipeux. Cette hormone est présente chez le patient de façon proportionnelle à son niveau d'adiposité mais reste de toute manière présente chez les sujets sains afin de contrôler la sensation de satiété, de stimuler le métabolisme et d'agir dans le système immunitaire (Zarkesh-Esfahani, 2004). La leptine augmente la production d'interféron-gamma qui est associé à l'asthme. La leptine augmente également le remodelage des voies respiratoires via l'endothélium vasculaire. L'hormone est plus dangereuse chez les personnes obèses que chez les personnes non obèses souffrant d'asthme. Elle peut entraîner un risque cancérigène, une infertilité, des anomalies de puberté, ... (Boulet, 2012).

Une perte pondérale peut améliorer la symptomatologie de l'asthmatique, rendre l'asthme moins sévère et donc diminuer leur médication. La chirurgie bariatrique semble plus efficace chez l'asthmatique neutrophilique que chez l'éosinophilique (Dixon, 2011). Les patients ayant une inflammation éosinophilique sont traités par corticostéroïdes ce qui peut engendrer une prise de poids en cas de dose élevée de corticostéroïdes inhalés ou de prescription de corticoïdes systémiques. En cas d'asthme sévère avec exacerbations fréquentes, il existe une alternative à la prescription de corticoïdes systémiques, les anti-interleukine 5, anticorps monoclonaux visant l'interleukine 5 (une glycoprotéine pro-inflammatoire). Ce traitement par anti-IL5 permet le plus souvent un sevrage en corticostéroïdes systémiques et donc une perte pondérale. Ainsi, la réponse à la chirurgie bariatrique est amplifiée. Selon l'étude de Chapman D. et ses collaborateurs, les personnes asthmatiques obèses ayant été diagnostiquées précocement ont vu une amélioration de leur mécanique ventilatoire (Chapman, 2014). C'est pourquoi il est important de comprendre de quel type d'obésité il s'agit car en dépendra l'efficacité du traitement proposé (Trokart, 2017).

Une étude Canadienne objective le fait que les adultes asthmatiques sont plus fréquemment en surpoids ou obèses. 25% des asthmatiques de l'étude sont obèses, plus particulièrement en cas d'asthme sévère (Lavoie, 2006).



En 2017, 20% des asthmatiques belges sont obèses sachant que 16% de la population belge est obèse. L'asthme est d'autant plus symptomatique que l'indice de masse corporelle est élevé.

La dyspnée peut être induite par l'une ou l'autre de ces deux maladies car l'obésité engendre inévitablement des modifications de la mécanique respiratoire et une restriction des volumes pulmonaires. Les études montrent que le sexe féminin est plus souvent atteint par l'obésité que le sexe masculin (Trokart, 2017).

A l'heure d'aujourd'hui, il est prouvé que le surpoids attise la sévérité de la bronchopathie. Les professionnels de santé en sont de plus en plus conscients. Cependant, une incompréhension règne toujours dans le fait que le surpoids peut être une cause à part entière de l'apparition de l'asthme (Peerboom, 2018).

Phénotype de l'asthme du sujet obèse

De plus en plus d'études cliniques évoquent l'existence d'un phénotype de l'asthme du sujet obèse comme phénotype à part entière. Les données de la littérature restent cependant controversées. D'une part, des études comme celles de Todd DC et al ou Barros et al, suggèrent qu'il n'y aucune association entre l'indice de masse corporelle et les cellules inflammatoires retrouvées dans le sputum. Certaines études indiquent que les cellules principalement retrouvées dans l'expectoration induite sont des neutrophiles (Lessard, 2008 ; Scott, 2011). En revanche, d'autres études retrouvent une prédominance d'éosinophiles chez l'asthmatique obèse (Quinto, 2011).

Plusieurs études ont tenté d'expliquer les différences dans les résultats rapportés. Ainsi, des chercheurs se sont penchés sur le moment de la vie auquel l'obésité est apparue. Une de leurs conclusions est le fait que les personnes ayant été obèses prématurément, avant 12 ans, sont du phénotype éosinophilique. Contrairement à ceux qui sont obèses après leur douzième année qui semblent plutôt être de phénotype neutrophilique (Holguín, 2011 ; Rasmussen, 2014). Les guidelines GINA recommandent de réaliser un meilleur phénotypage afin de déterminer et de comprendre quels sont les phénotypes de l'obésité liés à l'asthme. Devant le caractère

controversé des résultats publiés jusqu'ici, il nous a semblé important de faire l'état de la situation dans une population d'asthmatiques belges non sélectionnée, bien phénotypée.

L'intérêt de notre étude est donc de préciser le lien entre l'asthme et l'obésité qui sont deux problèmes de santé publique par leur grande prévalence en augmentation et le coût engendré pour la société en termes de frais d'hospitalisation, de soins de santé tant primaires que secondaires et tertiaires. Une meilleure compréhension de la relation entre obésité et phénotype inflammatoire permettrait peut-être, plus tard, d'avoir une prise en charge différente et plus adaptée en fonction du profil du patient.

Question de recherche et objectif du travail

Nous allons essayer de répondre à la question de recherche suivante : quelle est la relation entre l'IMC et le phénotype inflammatoire des asthmatiques ?

Pour ce faire, l'objectif principal est de déterminer la répartition des phénotypes inflammatoires de l'asthme chez les personnes non obèses, en surpoids et obèses. Un objectif secondaire est décrit en vue d'approfondir les résultats obtenus suite à l'analyse de l'objectif primaire. Nous souhaitons déterminer l'influence d'autres facteurs tels que : l'âge, le sexe, le traitement reçu, l'atopie, le tabagisme, l'âge d'apparition de la maladie, le contrôle de l'asthme, la biologie sanguine et les cellules contenues dans le sputum sur le phénotype inflammatoire en fonction de l'indice de masse corporelle.

Les hypothèses sont nombreuses mais toutes controversées. Notre étude prend tout son sens pour la clarification des hypothèses proposées à ce jour dans la littérature.

De plus, une hypothèse secondaire peut être exploitée. En effet, les patients dont la maladie s'est déclarée précocement ont un phénotype inflammatoire plus souvent éosinophilique selon une des études (Diaz, 2014).

Matériel et méthodes

Type d'étude et description du lieu

Notre étude est rétrospective analytique avec un raisonnement déductif. Le but étant de trancher ces avis sur une base de données réalisée au CHU de Liège. Nous nous servons d'une base de données de plus de 2000 patients suivis au CHU de Liège dont les inclusions ont débuté en 2005. Cette base de données est sécurisée, protégée par un mot de passe. Notre population inclus des patients asthmatiques à partir de 6 ans venant passer une visite à la clinique de l'asthme avec analyse du sputum au CHU de Liège. Etant donné que le sputum est unique au CHU de Liège, la probabilité d'avoir une population liégeoise est beaucoup plus élevée. Il peut y avoir également des personnes d'autres régions en Belgique ou de pays limitrophes.

Pour être inclus dans cette base de données, il faut avoir consulté un pneumologue du CHU de Liège qui propose de réaliser une analyse approfondie de l'asthme du patient par phénotypage, induction et analyse de l'expectoration. Les patients doivent venir à la clinique de l'asthme, réaliser une série d'examens et répondre à certains questionnaires spécifiques d'évaluation du contrôle symptomatique et de la qualité de vie. Lorsque tous les résultats sont obtenus, ils peuvent être inclus dans la base de données après signature d'un consentement éclairé. Concernant les critères d'exclusion, seuls les patients n'ayant pas réalisé l'ensemble de ces tests sont exclus.

Paramètres recueillis

Les paramètres qui vont être étudiés sont nombreux. Lors de cette étude, la variable de la qualité de vie des personnes asthmatiques est analysée via le questionnaire « Asthma Quality of Life Questionnaire » (AQLQ) (Juniper, 1992) ainsi que le contrôle de l'asthme via le « Test de contrôle de l'asthme » (ACT) (Nathan, 2004) et le « questionnaire de contrôle de l'asthme » (ACQ) (Juniper, 1999). Ces questionnaires spécifiques ont été validés. Un item retrace le recours au traitement de secours. Lors de la consultation, le traitement de fond et les antécédents du patient sont abordés. Des variables discrètes comme le sexe et des variables continues comme l'âge, le

sputum, l'indice de masse corporelle, la capacité respiratoire, les éléments du sang (via une prise de sang complète) sont étudiés également. Des variables qualitatives telles que les allergies, le tabagisme, l'âge d'apparition de la maladie, la sévérité de l'asthme sont utilisées et converties en facteur pour réaliser des statistiques.

Les données collectées à la première visite sont :

Des questionnaires de qualité de vie : AQLQ

Des questionnaires de contrôle de l'asthme : ACT / ACQ. Un résultat au-dessus de 20 pour l'ACT et en-dessous de 1,5 pour l'ACQ indique un bon contrôle de l'asthme. Les questionnaires sont utilisés de la façon suivante : le spécialiste ou le technicien de laboratoire est en consultation avec le patient et lui pose les questions adéquates afin d'obtenir les réponses. Au moment de répondre au questionnaire, le personnel hospitalier pose les questions. Si celles-ci ne sont pas compréhensibles, il est en mesure de les reformuler.

Des épreuves respiratoires fonctionnelles : le patient respire au travers d'un système fermé qui évalue les volumes pulmonaires (CPT), les débits expiratoires, la capacité de diffusion et les volumes résiduels en fin d'expiration.

La spirométrie fait partie intégrante des épreuves respiratoires fonctionnelles.

La spirométrie : test qui consiste à évaluer le volume d'air expiré au cours de la première seconde (VEMS) et le volume d'air total expiré (CVF). Pour le bon déroulement de ce test, le patient est installé dans une cabine. Cette évaluation se fait durant une expiration forcée maximale. Afin de réaliser la spirométrie, la machine utilisée à la clinique de l'asthme est le Spirobank. En cas de présence d'une symptomatologie évocatrice d'asthme bronchique, lorsque les valeurs spirométriques sont inférieures aux normes, un test de bronchodilatation est réalisé, soit l'administration de 400 microgrammes de Salbutamol. Ce test est considéré comme positif en cas d'amélioration du VEMS de 12% et 200ml. En cas de valeurs spirométriques normales, un test de provocation est programmé.

Le NO : Le patient expire à débit constant durant 10 secondes. Le monoxyde d'azote dans l'air exhalé est mesuré et est un reflet de l'inflammation éosinophilique des voies

respiratoires.

Le sputum est une expectoration qui est induite via l'inhalation d'une solution saline, les cellules expectorées sont analysées

Une prise de sang complète afin d'évaluer les marqueurs inflammatoires systémiques tels que la formule hémoleucocytaire, la CRP, le fibrinogène, IgE totales, RAST ...

Une deuxième visite est programmée ensuite pour faire un test de provocation à la méthacholine (PC20M). Ce test est réalisé en vue de confirmer le diagnostic d'asthme bronchique chez les patients dont la fonction respiratoire de base est normale et d'évaluer la réactivité bronchique. Le patient inhale des concentrations progressivement croissantes de méthacholine et les valeurs spirométriques sont surveillées. Le test est stoppé lorsque le technicien observe une chute des valeurs de VEMS de 20% pour une concentration inférieure à 16mg/ml, confirmant le diagnostic d'asthme bronchique. Ensuite, le patient reçoit quatre puffs de Ventolin soit 400microgrammes, un bêta2-mimétique à courte durée d'action, afin d'améliorer l'obstruction bronchique.

Collecte des données

La collecte des données se fait de la façon suivante : le patient est adressé par son médecin traitant, un médecin spécialiste souvent un pneumologue ou bien prennent rendez-vous eux-mêmes. A la suite de la consultation, un document de consentement est soumis au patient avec les données les informant sur les tenants et aboutissants d'une inclusion dans la base de données. Une fois le consentement éclairé signé, le patient revient ultérieurement afin de passer des tests planifiés. Les résultats seront communiqués au patient et à son médecin traitant tout en étant intégrés à la base de données. Une datanurse encode les résultats.

Les données sont traitées et sont analysées avec un outil de statistiques : Logiciel R. Pour les distributions gaussiennes, la moyenne et l'écart-type sont utilisés avec des descriptions de fréquence. Lors de comparaisons entre plusieurs groupes indépendants, l'utilisation de l'analyse de variance, ANOVA, est de mise. Lorsque ces comparaisons se font entre deux groupes, le test T de Student est choisi. Pour les distributions ne suivant pas la normalité, la médiane est choisie plutôt que la moyenne avec son P25 et P75 respectif. Les tests de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis sont utilisés. Pour ce qui est des corrélations, elles sont vérifiées grâce au coefficient de Spearman ou Pearson selon la normalité afin de vérifier l'association entre deux paramètres distincts.

Lors de la réalisation des statistiques univariées, les p-valeurs inférieures à 0,2 sont intégrées au modèle multivarié afin de ne pas perdre les variables confondantes. Cependant, une fois dans le modèle multivarié, une p-valeur inférieure de 0,05 engendre le rejet de l'hypothèse nulle du test choisi et est donc significatif. Lors de l'analyse de la base de données, une vérification des données manquantes et aberrantes est réalisée.

Les aspects réglementaires sont conformes. Le comité d'éthique a rendu une réponse favorable à la conception de la base de données avec le code suivant : 2005/181. Les informations utilisées sont à caractère personnel mais sont anonymisées. Le patient a donné son consentement éclairé pour être intégré à la base de données. Aucune assurance n'a été prise pour réaliser cette étude. La base de données est protégée par un mot de passe, seules deux personnes y ont accès.

Résultats

Présentation de la population générale

1816 asthmatiques ont été étudiés au départ d'une base de données réalisée à la clinique de l'asthme.

Dans un premier temps, des statistiques descriptives ont été réalisées sur la population entière. Un résumé des données descriptives de la population est présenté dans le tableau 1. Notre population présentait une prédominance féminine. 46% de la population étudiée était non-fumeur, 31% ex-fumeurs et 23% présentait un tabagisme actif. 42% des asthmatiques avait un indice de masse corporelle (IMC) dans les limites de la norme (18,5 à 25). En ce qui concerne le début de la maladie, l'asthme se déclare après 40 ans dans 37,9% des cas. Seuls 17,4% des asthmatiques vus à la clinique de l'asthme avaient un bon contrôle symptomatique. La réactivité bronchique globale mesurée par test de bronchodilatation (5,2%) ou test de provocation à la méthacholine (3,2%) était modérée. Une obstruction fixée (VEMS post-bronchodilatation < 80%, VEMS/CVF post-bronchodilatation < 70%) est observée dans 27% de la population étudiée.

Au niveau des traitements reçus par cette population asthmatique, une dose journalière modérée de corticoïdes inhalés était rapportée. De façon attendue, seuls 4,6% prenaient des anti-muscariniques à longue durée d'action, comparé à 17,7% traités par anti-leucotriènes et 32,7% par bronchodilatateurs à courte durée d'action. 98 asthmatiques, considérés comme sévères requièrent un traitement chronique par corticostéroïdes oraux.

Table 1 : Description de la population

Variables	
Démographie	
Age, année	48,2 ± 17,21
Sexe	
Femme (n=1086)	59,8
Homme (n=730)	40,2
Tabagisme (yes, %, Paq-yr)	
Non Fumeur (n=681)	45,8
Ex-Fumeur (n=464)	31,2
paquet (année)	15 (2,5 - 30)
Fumeur (n=343)	23
paquet (année)	17,4 (6,5 - 33,7)
IMC, kg/m ²	26,2 ± 5,1
Dénutri (n=66)	3,6
Normal (n=755)	41,6
Surpoids (n=609)	33,5
Obèse (n=386)	21,3
Phénotype	
Neutro (n=360)	24,8
Eosino (n=446)	30,7
Pauci (n=597)	41,1
Mixte (n=49)	3,4
Atopie	
Oui (n=350)	52,7
Non (n=314)	47,3
Apparition de la maladie, année	
Avant 12ans (n=350)	26,2
Entre 12 et 40ans (n=480)	35,9
Après 40ans (n=507)	37,9
Questionnaires	
ACT (n=1386)	15,88 ± 5,44
ACQ (n=1788)	1,85 ± 1,18
AQLQ global (n=1757)	4,65 ± 1,36

Biologie sanguine	
FENO, ppb (n=1720)	22 (13 - 41)
PC20M, mg/ml (n=988)	3,2 (0,8 - 14,2)
Dilatation, %	5,2 (1 - 11)
Vems PD, ml (n=1583)	2704,6 ± 938,6
VEMS PD, % (n=1581)	89,6 ± 20,5
CV pré, ml (n=1805)	94,8 ± 18,4
Sg neutro, mm ³ (n=1599)	4493,9 ± 2057,3
Sg eosino, mm ³ (n=1585)	171,2 (91 - 297,6)
Sg lympho, mm ³ (n=1599)	2408,6 ± 830
Sg Mono, mm ³ (n=1599)	566,1 ± 231,7
Sg Baso, mm ³ (n=1548)	32,8 (22,3 - 49,6)
SI eosino, VA (n=1483)	16,1 (0,3 - 107,6)
SI lympho, VA (n=1482)	10,9 (2,5 - 38,5)
SI macro, VA (n=1482)	264,9 (109,4 - 646,9)
SI neutro, VA (n=1482)	548,3 (202,7 - 1668,2)
IgE, U/ml (n=1565)	104 (34 - 309)
Fibrinogène, g/l (n=1347)	3,2 (2,8 - 3,8)
CRP, mg/l (n=1381)	1,8 (0,7 - 4,2)
Traitements	
LAMA	
oui (n=78)	4,6
non (n=1619)	95,4
LABA	
oui (n=1082)	61,2
non (n=687)	38,8
LTRA	
oui (n=300)	17,7
non (n=1387)	82,3
SABA	
oui (n=555)	32,7
non (n=1142)	67,3
Dose ICS, mcg (n=667)	500 (250 - 1000)
dose OCS, mg (n=98)	8 (4 - 16)

IMC = indice de masse corporelle

VA = valeur absolue, PPM = partie par milliard

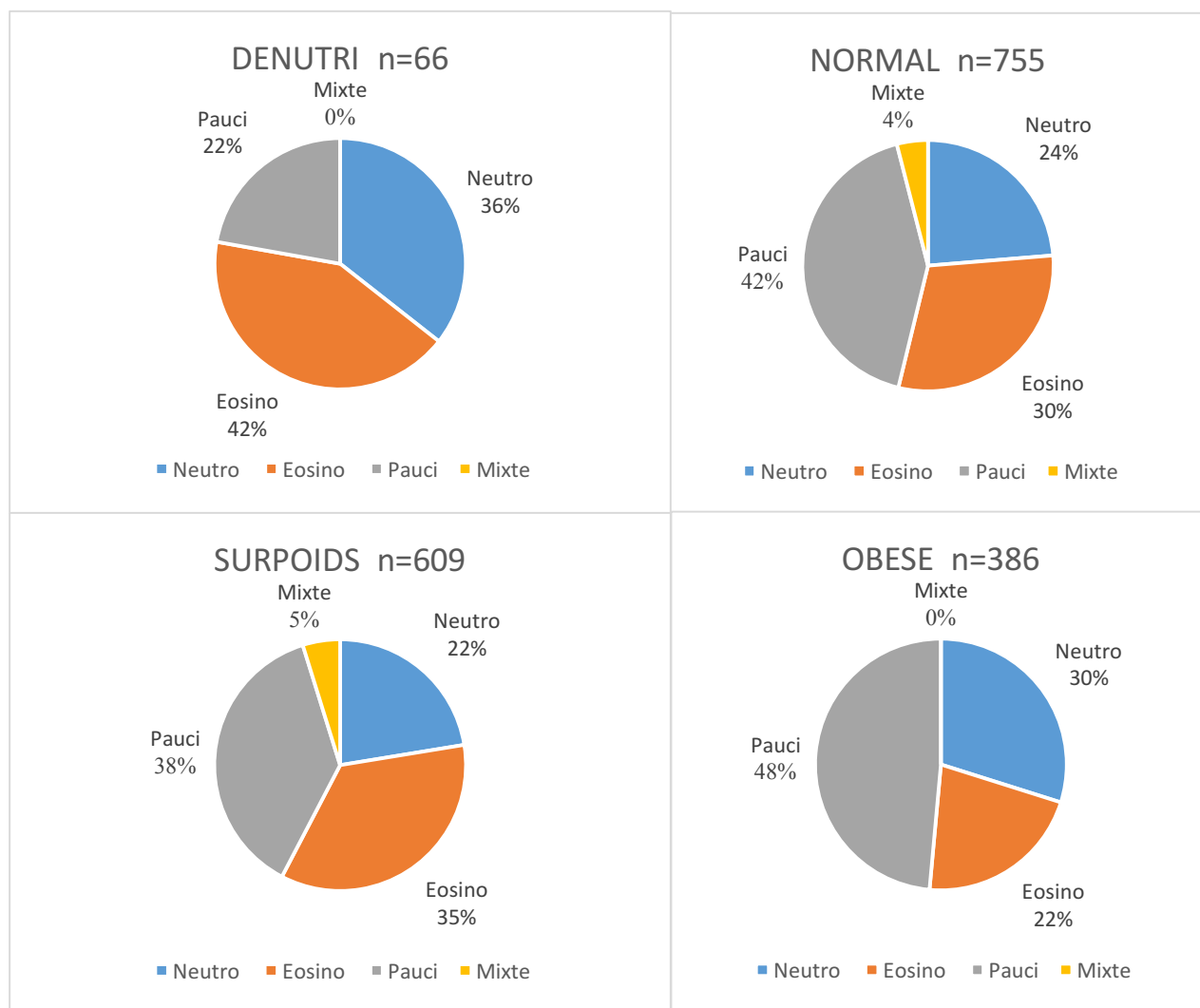
Sg = dans le sang, SI = dans le sputum, Onset = l'âge d'apparition de la maladie, CV pré = capacité vitale pré-bronchodilatation

LAMA = anti-muscarinique de longue durée, LABA = béta2mimétique de longue durée, LTRA = antileucotriène, SABA= bronchodilatateur de courte durée

ICS = corticostéroïdes inhalés, OCS = corticostéroïdes oraux

Répartition des phénotypes inflammatoires en fonction de l'indice de masse corporelle

Dans un second temps (Table 2), la population de sujets a été catégorisée en fonction de leur indice de masse corporelle : les dénutris (<18,5), les personnes ayant un IMC dans les limites de la norme (18,5-24,99), celles en surpoids (25-29,99) et les obèses (>30). Le phénotype inflammatoire est significativement associé à la catégorie de poids.



Le phénotype éosinophilique prédomine chez les dénutris (42%) alors qu'il ne représente que 30, 35 et 22% des sujets avec un IMC dans les limites de la norme, les personnes en surpoids et les obèses respectivement. Par ailleurs, le phénotype neutrophilique prédomine également dans la population dénutrie avec 36% comparé à 24, 22 et 30% pour les sujets de poids normal, surpoids et obèses respectivement. Le phénotype pauci-granulocytaire prédomine quant à lui chez les obèses (48%) et ne représente que 22, 42 et 38% chez les dénutris, les poids dans les limites de la norme et les sujets en surpoids respectivement. En ce qui concerne le phénotype inflammatoire mixte granulocytaire, il se retrouve, certes de façon plutôt rare chez les sujets en surpoids (5%) suivi par les sujets avec un poids dans les limites de la norme (4%) et absent chez les dénutris et les obèses.

Table 2 : Description de la population en fonction de l'indice de masse corporelle

variable	DENUTRI (IMC<18,5)	NORMAL (18,5<IMC<25)	SURPOIDS (25<IMC<30)	OBESE (IMC > 30)	p-valeurs
n	66	755	609	386	
Démographie					
Age, année	31,4 ± 19	44 ± 17,4 (a)***	52 ± 15,7(b)***(d)***	53,1 ± 14,8(c)***(e)***	<0,0001
Sexe					0,0001
Femme (n=1086)	41 (62,1)	494 (65,6)	329 (53,8)	222 (57,5)	
Homme (n=730)	25 (37,9)	259 (34,4)	282 (46,2)	164 (42,5)	
Tabagisme (yes, %, Paq-yr)					<0,0001
Non Fumeur (n=681)	42 (65,6)	128 (29,5)	304 (50,2)	207 (53,9)	
Ex-Fumeur (n=464)	6 (9,4)	143 (32,9)	195 (32,1)	120 (31,2)	
Fumeur (n=343)	16 (25)	163 (37,6)	107 (17,7)	57 (14,9)	
Paquet (année)	0 (0 - 0,7)	5 (0 - 20)(a)***	0 (0 - 13)(d)***	0 (0 - 15)(e)***	<0,0001
Phénotype					<0,0001
Neutro (n=360)	16 (35,6)	144 (23,7%)	117 (22,4%)	83 (29,9%)	
Eosino (n=446)	19 (42,2)	183 (30,1%)	184 (35,2%)	60 (21,6%)	
Pauci (n=597)	10 (22,2)	256 (42,2%)	196 (37,5%)	135 (48,6%)	
Mixte (n=49)	0	24 (4%)	25 (4,8%)	0	
Atopie					0,16
Oui (n=350)	24 (66,7)	158 (53,4)	106 (53,5)	62 (46,3)	
Non (n=314)	12 (33,3)	138 (46,6)	92 (46,5)	72 (53,7)	
Apparition de la maladie, année	11,5 (5 - 23,3)	26 (10 - 45,5)	34,5 (14,3 - 53)	35 (13,8 - 53)	<0,0001
Avant 12ans (n=350)	24 (50)	156 (28,2)	107 (23,5)	63 (22,5)	
Entre 12 et 40ans (n=480)	21 (43,7)	219 (39,6)	149 (32,7)	91 (32,5)	
Après 40ans (n=507)	3 (6,3)	178 (32,2)	200 (43,8)	126 (45)	
Questionnaires					
ACT (n=1386)	15,49 ± 4,8	16,55 ± 4,49	15,88 ± 5,30(f)*	14,67 ± 5,46(e)***	<0,0001
ACQ (n=1788)	1,79 ± 1,06	1,72 ± 1,17	1,83 ± 1,16(f)***	2,18 ± 1,21(e)***	<0,0001
AQLQ global (n=1757)	4,84 ± 1,31	4,81 ± 1,37	4,66 ± 1,31 (f)***	4,27 ± 1,35(c)*(e)***	<0,0001

Test d'homogénéité, ANOVA-1, Kruskal-Wallis,

(..) = comparaison entre deux catégories de poids. (a): normal - dénutri, (b): surpoids - dénutri, (c): obèse - dénutri, (d): surpoids - normal, (e): obèse - normal, (f): surpoids - obèse

* < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001

Onset = âge d'apparition de la maladie

Table 2 : Description de la population en fonction de l'indice de masse corporelle (suite)

variable	DENUTRI (IMC<18,5)	NORMAL (18,5<IMC<25)	SURPOIDS (25<IMC<30)	OBESE (IMC > 30)	p-valeurs
Biologie sanguine					
FENO, ppb (n=1720)	22 (11 - 46)	21 (12,2 - 41,6)	23 (14 - 44) (f)*	20 (12 - 35,5)	0,04
PC20M, mg/ml (n=988)	2,5 (1,5 - 9,7)	3 (0,9 - 14,2)	3,5 (0,7 - 13,6)	3,5 (1 - 15)	0,85
Dilatation, % (n=1581)	8,1 ± 14,3	6,7 ± 9,3	7,9 ± 11,4	7,5 ± 12,1	0,27
Vems PD, ml (n=1583)	2544,5 ± 887,4	2816,4 ± 988,3	2705,3 ± 896,9(f)*	2523,4 ± 887,2(e)***	<0,0001
VEMS PD, % (n=1581)	80,4 ± 20,3	90,6 ± 20,6(a)**	90,4 ± 20 (b)**	87,8 ± 20,9	0,001
CV pré, ml (n=1805)	88,8 ± 17,6	97,8 ± 17,4(a)*	94,7 ± 17,8(d)**(f)***	90,2 ± 20,1(e)***	<0,0001
Sg neutro, mm ³ (n=1599)	4572 ± 2144,9	4404,6 ± 2243,2	4436 ± 1810,6	4741,7 ± 2027,9	0,08
Sg eosino, mm ³ (n=1585)	164,2 (76,3 - 394,6)	147,8 (84,7 - 263,4)	191,4 (102,4 - 347,7)(d)*	176,8 (95,2 - 291,8)	0,02
Sg lympho, mm ³ (n=1599)	2354,5 ± 737	2302,9 ± 811,9	2437 ± 799(d)*	2571,5 ± 894,8(e)***	<0,0001
Sg Mono, mm ³ (n=1599)	541,5 ± 190	531,3 ± 213,7	593,8 ± 249,9(d)***	591,9 ± 232,2(e)***	<0,0001
Sg Baso, mm ³ (n=1548)	28,6 (25,8 - 52,2)	32,4 (21,4 - 47,7)	32,5 (22,3 - 49,8)	33,6 (23 - 50)	0,2
SI eosino, VA (n=1483)	18,6 (0 - 122,6)	11,3 (0 - 96)	21,5 (1,2 - 123,2)	15,6 (0 - 96,9)	0,09
SI lympho, VA (n=1482)	10 (0 - 50,2)	10,7 (2,5 - 37,8)	11,2 (2,8 - 39,6)	11,1 (2,3 - 35,5)	0,84
SI macro, VA (n=1482)	259,6 (128,2 - 655,7)	268,6 (103,6 - 640)	287,8 (108,4 - 683,2)	249,4 (125,4 - 611,4)	0,76
SI neutro, VA (n=1482)	1130,9 (260,8 - 3058)	446,5 (164,1 - 1391,6)	573 (222 - 1727,4)	612,9 (240,7 - 1817)	0,01
IgE, U/ml (n=1565)	151,5 (49 - 545,5)	98,5 (30,1 - 320,2)	104 (37 - 292)	107 (33 - 302,7)	0,28
Fibrinogène, g/l (n=1347)	2,8 (2,5 - 3,2)	3 (2,6 - 3,6)	3,3 (2,9 - 3,8)(b)**(d)***(f)***	3,6 (3,1 - 4)(c)***(e)***	<0,0001
CRP, mg/l (n=1381)	0,6 (0,6 - 2,6)	1 (0,6 - 2,9)	2 (0,9 - 4,1)(b)***(d)***(f)***	3,5 (1,7 - 6,8)(c)***(e)***	<0,0001
Traitement					
LAMA					0,9
oui (n=78)	3 (4,7)	31 (4,3)	25 (4,4)	19 (5,3)	
non (n=1619)	61 (95,3)	681 (95,7)	540 (95,6)	337 (94,7)	
LABA					<0,0001
oui (n=1082)	34 (52,3)	419 (56,9)	364 (61,4)	265 (70,6)	
non (n=687)	31(47,7)	317 (43,1)	229 (38,6)	110 (29,4)	
LTRA					0,19
oui (n=300)	12 (18,7)	109 (15,3)	111 (19,6)	68 (19,1)	
non (n=1387)	52 (81,3)	603 (84,7)	454 (80,4)	288 80,9)	
SABA					0,05
oui (n=555)	14 (21,9)	217 (30,5)	197 (34,9)	127 (35,7)	
non (n=1142)	50 (78,1)	495 (69,5)	368 (65,1)	229 (64,3)	
Dose ICS, mcg (n=667)	500 (400 - 1000)	500 (250 - 1000)	500 (200 - 1000)	600 (200 - 1000)	0,52
dose OCS, mg (n=83)	16 (12 - 28)	8 (8 - 16)	8 (4 - 16)	16 (4 - 20)	0,14

Test d'homogénéité, ANOVA-1, Kruskal-Wallis

VA = valeur absolue, Sg = dans le sang, SI = dans le sputum

LAMA = anti-muscarinique de longue durée, LABA = béta2mimétique de longue durée, LTRA = antileucotriène, SABA= bronchodilatateur de courte durée

ICS = corticostéroïdes inhalés, OCS = corticostéroïdes oraux

(..) = comparaison entre deux catégories de poids. (a): normal - dénutri, (b): surpoids - dénutri, (c): obèse - dénutri, (d): surpoids - normal, (e): obèse - normal, (f): surpoids - obèse

* < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001

Table 3 : Description de la population en fonction de l'indice de masse corporelle et du phénotype inflammatoire

Population dénutrie

Variables	Eosinophilique	Neutrophilique	Pauci-granulocytaire	P-valeurs
n	19	16	10	
VEMS PD, %	80,6 ± 25,2	75,6 ± 15,5	83,2 ± 13	0,63
CV pré, ml	3360 ± 1053,5	3133,1 ± 779,5	3465 ± 974,8	0,65
FENO, ppb	44,9 (36,5 - 63,7) (u)** (w)**	13 (11,5 - 23,6)	11 (8 - 19,5)	<0,0001
Fibrinogène, g/l	2,6 (2,4 - 3,2)	2,8 (2,7 - 3,4)	3,1 (2,4 - 3,6)	0,53
CRP, mg/l	1 (0,6 - 6,1)	1,2 (0,7 - 4,7)	0,6 (0,2 - 0,6)	0,1
SI éosino, VA	91,5 (56,1 - 413,1) (u)**(w)***	0 (0 - 45)	0,3 (0 - 10,6)	<0,0001
ACQ	1,6 ± 1,1	2,2 ± 1,1	1,5 ± 1,1	0,22

Population de poids normal

Variables	Eosinophilique	Neutrophilique	Mixte	Pauci-granulocytaire	P-valeurs
n	183	144	24	256	
VEMS PD, %	89,2 ± 21,3 (w)**	83,8 ± 24,6 (y)***	78,9 ± 22,8 (z)***	96,7 ± 15,1	<0,0001
CV pré, ml	3776 ± 1168 (v)** (u)***	3174,5 ± 1105,1 (y)***	3174,5 ± 920,5 (z)***	3918,5 ± 1058,6	<0,0001
FENO, ppb	43,9 (24 - 80) (u)*** (w)***	17,7 (12 - 29)	30,5 (13 - 56,7) (z)*	17 (12 - 26,7)	<0,0001
Fibrinogène, g/l	3,1 (2,7 - 3,5)	3,3 (2,8 - 3,8) (y)***	3,3 (2,8 - 3,7)	2,9 (2,5 - 3,4)	0,0001
CRP, mg/l	0,8 (0,6 - 2,2) (u)***	1,6 (0,7 - 4,4) (y)**	1,9 (0,6 - 6)	1 (0,6 - 2,7)	0,0001
SI éosino, VA	166,1 (61,1 - 460,4) (u)*** (w)***	2,74 (0 - 33,6) (x)***	81,76 (16,1 - 271,6) (z)***	2,17 (0 - 10,6)	<0,0001
ACQ	1,9 ± 1,2 (w)***	1,9 ± 1,2 (y)**	1,8 ± 1,3	1,5 ± 1	<0,0001

Test ANOVA-1, Kruskal-Wallis

(..) = comparaison entre deux phénotypes: (u): éosino - neutro, (v): éosino - mixte, (w): éosino - pauci, (x): neutro - mixte, (y): neutro - pauci, (z): mixte - pauci

* < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001

Table 3: Description de la population en fonction de l'indice de masse corporelle et du phénotype inflammatoire (suite)

Population en surpoids

Variables	Eosinophilique	Neutrophilique	Mixte	Pauci-granulocytaire	P-valeurs
n	184	117	25	196	
VEMS PD, %	88,5 ± 20,3	85,6 ± 24 (y)**	89,5 ± 17,1	93,5 ± 17,4	0,01
CV pré, ml	3421,4 ± 1100	3156,8 ± 991,5 (y)**	3254,8 ± 1019,7	3565,9 ± 1040,8	0,009
FENO, ppb	41 (21,3 - 77) (u)*** (w)***	18 (12 - 27,5) (x)**	39 (19,7 - 53,7) (z)***	18 (11 - 29)	<0,0001
Fibrinogène, g/l	3,4 (3 - 3,9) (w)*	3,3 (2,9 - 3,9)	3,1 (2,5 - 3,4)	3,2 (2,7 - 3,6)	0,01
CRP, mg/l	1,8 (1 - 3,5)	2,4 (1,2 - 5,4)	1,4 (0,8 - 2,9)	1,8 (0,9 - 4,4)	0,17
SI éosino, VA	166,3 (55,4 - 447,6) (u)*** (w)***	3,6 (0 - 29,4) (x)***	207,5 (62,5 - 560,3) (z)***	4,8 (0 - 19,4)	<0,0001
ACQ	1,9 ± 1,2	1,9 ± 1,2	1,5 ± 1,1	1,7 ± 1,1	0,12

Population obèse

Variables	Eosinophilique	Neutrophilique	Pauci-granulocytaire	P-valeurs
n	60	83	135	
VEMS PD, %	89,9 ± 18,8	85,1 ± 22,9	91,9 ± 20,6	0,08
CV pré, ml	3217,8 ± 1025,4	2944,7 ± 982,9 (y)**	3385 ± 1113,9	0,01
FENO, ppb	35,7 (22 - 56) (u)*** (w)***	20 (11 - 32)	14 (10,3 - 26)	<0,0001
Fibrinogène, g/l	3,6 (2,8 - 4,1)	3,7 (3,1 - 4,2)	3,5 (3,1 - 3,9)	0,43
CRP, mg/l	4,1 (2 - 6,7)	4,4 (2,3 - 7,5) (y)*	2,8 (1,5 - 4,6)	0,02
SI éosino, VA	165,3 (66,3 - 541,6) (u)*** (w)***	1,53 (0 - 27,1)	2,24 (0 - 12,5)	<0,0001
ACQ	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,2	0,58

Test ANOVA-1, Kruskal-Wallis

(..) = comparaison entre deux phénotypes: (u): éosino - neutro, (v): éosino - mixte, (w): éosino - pauci, (x): neutro - mixte, (y): neutro - pauci, (z): mixte - pauci

* < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001

Caractéristiques démographiques

L'âge est en moyenne différent selon la classe d'indice de masse corporelle ($P < 0,0001$).

Une observation très intéressante est la description de la population asthmatique dénutrie, certes minoritaire, qui semble correspondre à un début plus précoce de la maladie avec fréquence majorée d'une composante allergique associée. Plus le poids augmente, plus le nombre de paquets fumés par année diminue. Il existe une faible relation décroissante entre ces deux variables ($r = -0,08$) et le coefficient de détermination signale que seulement 0,64% de la variabilité de l'indice de masse corporelle est expliquée par le nombre de paquets fumés.

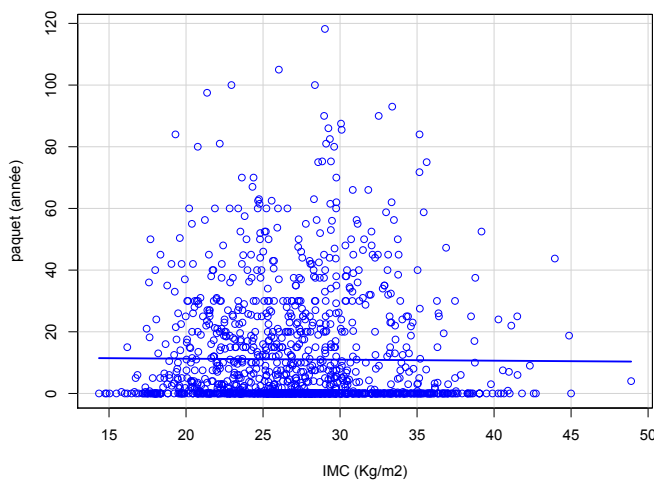


Figure 4: corrélation entre l'indice de masse corporelle et le nombre de paquets fumés par année

Paramètres fonctionnels respiratoires

Lors des épreuves respiratoires, le VEMS après dilatation est significativement plus élevé chez les sujets normaux et les sujets en surpoids par rapport aux dénutris ($P=0,001$). La capacité vitale pré-bronchodilatation est significativement plus élevée chez les sujets ayant un IMC entre 18,5 et 25 par rapport aux dénutris, aux obèses et ceux en surpoids. La CVF et le FeNO sont également plus élevés chez les sujets en surpoids comparé aux sujets obèses.

Paramètres inflammatoires

Le marqueur inflammatoire (CRP) et le fibrinogène sont significativement associés au poids. Une relation croissante entre ces deux variables et l'indice de masse corporelle a été étudiée. Seuls 1,6% et 7,6% de la variabilité de l'indice de masse corporelle est expliquée respectivement par le taux de protéine C-réactive et de fibrinogène.

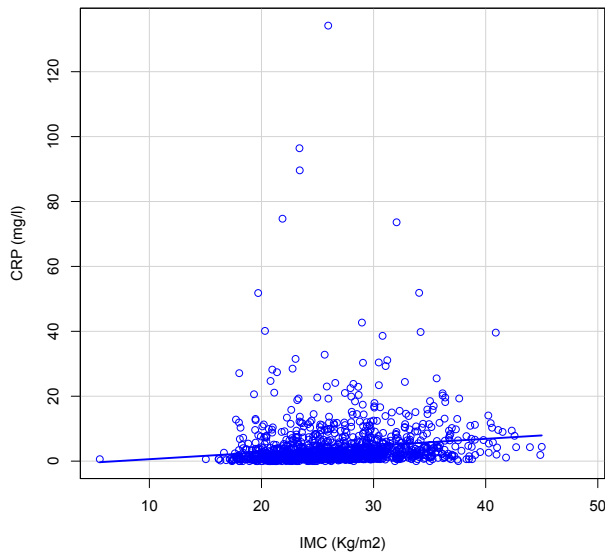


Figure 1: corrélation entre l'indice de masse corporelle et le taux de protéine C-réactive

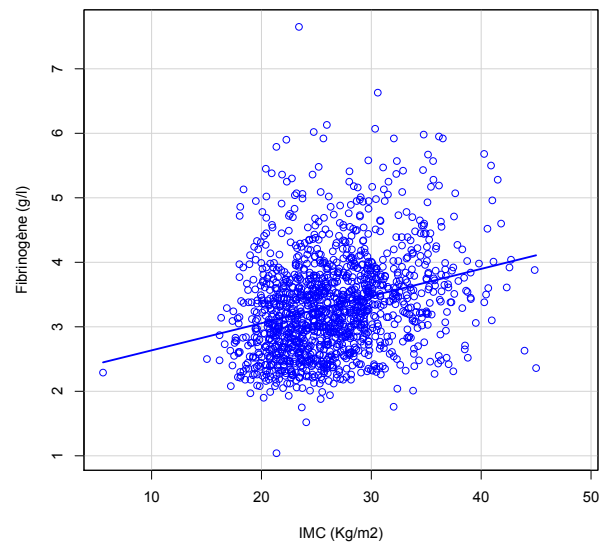


Figure 2: corrélation entre l'indice de masse corporelle et le taux de fibrinogène

Au niveau sanguin, les lymphocytes et les monocytes sont significativement plus élevés chez les asthmatiques en surpoids et obèses par rapport à ceux qui ont un indice de masse corporelle catégorisé comme normal. Une association croissante existe donc entre ces variables et 1,4% de la variabilité de l'indice de masse corporelle est expliquée par le taux de lymphocytes sanguins.

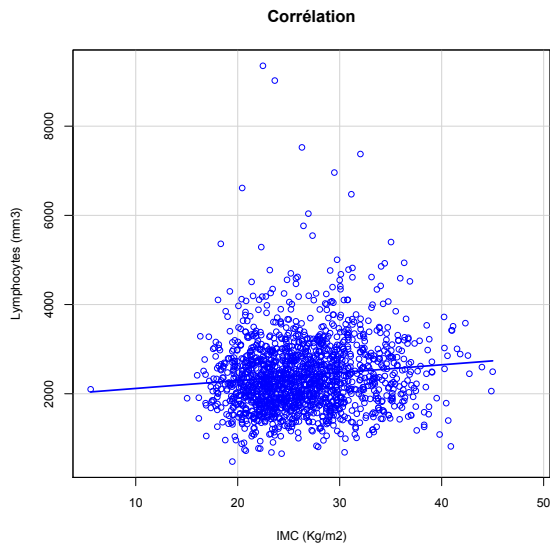


Figure 3: corrélation entre l'indice de masse corporelle et le taux de lymphocytes sanguins

Présentation des analyses complémentaires

Nous avons conduit des analyses de régressions logistiques binaires et multivariées en vue d'identifier les variables associées aux différents phénotypes inflammatoires selon les catégories de poids.

Tout d'abord, une analyse univariée a été menée avec chaque variable selon la catégorie de poids en comparant les phénotypes très inflammatoires au phénotype peu inflammatoire paucigranulocytaire. Ensuite, toutes les variables ayant un seuil de signification en-dessous de 0,2 ont été intégrées dans le modèle multivariée.

Table 4: Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les dénutris

Variables	Eosinophilique (n=19)		Neutrophilique (n=16)		P globale
	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	
FeNO, ppb	1,56	1,12 - 2,16	1,29	0,96 - 1,74	<0,0001
CRP, mg/l	1,88	0,70 - 5,03	1,98	0,76 - 5,14	0,11
Sg lympho, mm ³	0,993	0,991 - 0,995	0,999	0,99 - 1,001	0,002

Test de régression multinomiale
ppb = partie par milliard, Sg = dans le sang

Table 5 : Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les personnes de poids normal

Variables	Eosinophilique (n=182)		Neutrophilique (n=144)		Mixte (n=24)		P globale
	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	
ACT	0,95	0,89 - 1,04	0,93	0,86 - 1,01	0,87	0,75 - 1,002	0,5
ACQ	1,51	1,23 - 1,84	1,09	0,91 - 1,31	0,76	0,74 - 0,78	0,46
Age, année	1,02	0,99 - 1,05	1,08	1,05 - 1,11	1,007	0,96 - 1,05	0,0001
CRP, mg/l	0,82	0,72 - 0,93	1,09	1,02 - 1,18	0,96	0,82 - 1,11	0,0002
CV pré, ml	0,99	0,99 - 1,0002	1,0001	1,0001 - 1,0008	0,99	0,99 - 1,001	0,18
VEMS PD, %	0,99	0,97 - 1,01	0,98	0,96 - 0,99	0,98	0,94 - 1,03	0,41
Dilatation, %	1,05	1,002 - 1,10	1,02	0,97 - 1,07	1,04	0,97 - 1,12	0,26
FeNO, ppb	1,05	1,03 - 1,07	0,997	0,97 - 1,02	1,04	1,01 - 1,07	<0,0001
Firbinogène, g/l	1,47	1,35 - 1,61	0,92	0,85 - 1,01	1,77	1,74 - 1,80	0,56
LABA, oui	1,19	1,14 - 1,25	1,62	1,55 - 1,69	3,09	3,07 - 3,10	0,55
Apparition de la maladie, année							0,18
Apparition de la maladie, de 12 à 40ans	0,31	0,30 - 0,32	0,93	0,89 - 0,97	0,81	0,80 - 0,81	
Apparition de la maladie, >40ans	0,32	0,31 - 0,33	0,51	0,50 - 0,53	0,33	0,332 - 0,333	
Sexe, féminin	1,76	1,74 - 1,79	0,31	0,31 - 0,32	2,11	2,11 - 2,12	0,08
Sg neutro, mm ³	0,99	0,99 - 1,0002	1,0001	0,99 - 1,0002	0,99	0,99 - 1,0003	0,93
Sg baso, mm ³	1,004	0,99 - 1,02	1,005	0,99 - 1,02	0,99	0,96 - 1,03	0,83
Sg eosino, mm ³	1,002	1,0004 - 1,004	0,997	0,994 - 1,001	1,001	0,99 - 1,004	0,004

Test de régression multinomiale
ppb= partie par milliard, LABA= Béta-2 mimétique de longue durée, Sg = dans le sang, PD= post-dilatation

Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques dénutris (table 4)

Chez les personnes dénutries, on retrouve une association entre FeNO et le phénotype inflammatoire éosinophilique. La probabilité d'avoir ce phénotype augmente de 56% lorsque le FeNO augmente. La présence de lymphocytes sanguins diminue très légèrement chez les personnes ayant un phénotype inflammatoire éosinophilique comparé aux dénutris peu inflammatoires (paucigranulocytaire). Concernant le phénotype neutrophilique, aucune variable ne s'est révélée significative.

Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques de poids normal (table 5)

Chez les sujets ayant un indice de masse corporelle entre 18,5 et 25, plusieurs variables ressortent associées aux phénotypes inflammatoires. Il apparaît que, comparé au phénotype peu inflammatoire, la probabilité de présenter un phénotype inflammatoire éosinophilique est augmentée lorsque le FeNO augmente. La présence d'éosinophiles sanguins augmente de moins de 1% cette probabilité. Cependant, elle diminue de 18% lorsque la protéine C-réactive est élevée. Lorsque l'on tente de prédire le phénotype inflammatoire neutrophilique, on remarque que la probabilité est augmentée de 8% lorsque l'âge augmente et de 9% lors d'une élévation de la protéine C-réactive.

Le phénotype mixte est associé au FeNO élevé.

Table 6 : Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires des personnes en surpoids

Variables	Eosinophilique (n=185)		Neutrophilique (n=117)		Mixte (n=25)		P globale
	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	
Age, année	1,01	0,98 - 1,03	1,03	1,004 - 1,05	1,01	0,97 - 1,04	0,29
CV pré, ml	0,99	0,99 - 1,001	0,99	0,99 - 1,001	0,99	0,99 - 1,001	0,31
FeNO, ppb	1,05	1,02 - 1,07	1,01	0,99 - 1,04	1,05	1,02 - 1,07	<0,0001
VEMS PD, %	1,01	0,98 - 1,02	0,99	0,97 - 1,01	1,001	0,97 - 1,03	0,62
Dilatation, %	1,03	0,99 - 1,07	0,99	0,95 - 1,03	1,004	0,94 - 1,06	0,18
Fibrinogène, g/l	1,66	1,33 - 2,07	0,97	0,74 - 1,28	0,55	0,54 - 0,57	0,052
IgE	1,01	0,99 - 1,01	1,01	0,99 - 1,01	0,99	0,99 - 1,001	0,47
LAMA, oui	5,19	5,16 - 5,21	2,33	2,32 - 2,35	8,57	8,57 - 8,58	0,29
Sg eosino, mm ³	1,009	1,005 - 1,01	0,99	0,99 - 1,003	1,007	1,002 - 1,01	<0,0001
Sg baso, mm ³	1,01	0,98 - 1,02	1,01	0,99 - 1,02	0,99	0,97 - 1,03	0,86
Sg neutro, mm ³	0,99	0,99 - 1,02	1,0001	1,0001 - 1,0003	0,99	0,99 - 1,01	0,06
Test de régression multinomiale							
ppb = partie par milliard, LAMA = anti-muscarinique de longue durée, Sg = dans le sang, PD= post-dilatation							

Table 7 : Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les obèses

Variables	Eosinophilique (n= 60)		Neutrophilique (n=83)		P globale
	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	
Age, année	1,03	1,007 - 1,05	1,02	1,007 - 1,04	0,19
CRP, mg/l	0,99	0,89 - 1,11	1,02	0,98 - 1,11	0,34
CV pré, ml	1,001	0,99 - 1,001	0,99	0,99 - 1,001	0,36
Dilatation, %	1,03	0,99 - 1,07	0,99	0,96 - 1,04	0,29
FeNO, ppb	1,05	1,02 - 1,08	1,01	0,98 - 1,04	<0,0001
IgE	1,0003	0,99 - 1,0008	1,0001	0,99 - 1,001	0,19
Sg lympho, mm ³	1,001	0,99 - 1,005	0,99	0,999 - 0,999	0,13
Sg eosino, mm ³	1,006	1,002 - 1,01	1,005	1,002 - 1,009	0,0002
Test de régression multinomiale					
ppb = partie par milliard, Sg = dans le sang					

Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques en surpoids (table 6)

Une élévation du FENO, du fibrinogène sanguin et des éosinophiles sanguins font que la probabilité d'avoir un phénotype inflammatoire éosinophilique est accrue avec une augmentation respective de 5%, 66% et moins de 1%.

Aucune variable étudiée ne se voit associée à la probabilité de présenter un phénotype inflammatoire neutrophilique.

La probabilité de présenter le phénotype inflammatoire mixte granulocytaire est augmentée lors d'une élévation du FeNO et dans une moindre mesure des éosinophiles sanguins.

Caractéristiques discriminantes des phénotypes inflammatoires chez les asthmatiques obèses (table 7)

Chez les obèses, nous avons observé un lien entre élévation du FeNO et dans une moindre mesure des éosinophiles sanguins et la probabilité d'un phénotype éosinophilique.

Discussion

Dans notre large cohorte de 1816 patients, nous avons démontré que les proportions de phénotypes inflammatoires varient en fonction de la catégorie de poids du patient. De façon intéressante, les phénotypes inflammatoires neutrophiliques et éosinophiliques prédominent chez les sujets dénutris. Ces asthmatiques au BMI<18.5 ont plus souvent une maladie à début précoce et associée à une sensibilisation aux aéro-allergènes communs. Par ailleurs, la moitié des sujets obèses ne présentent pas d'excès d'inflammation bronchique et le mauvais contrôle de l'asthme dans ce sous-groupe est le plus probablement lié à une restriction. Les prédictors des phénotypes éosinophiliques et neutrophiliques semblent similaires dans les différentes catégories pondérales, et tels que rapportés précédemment dans la littérature.

Dans une large cohorte d'asthmatiques anglaise et une autre américaine comprenant toute sévérité suivie durant sept années, les caractéristiques démographiques des échantillons sont similaires à notre étude. Une prédominance féminine est observée, un pourcentage de non-fumeurs proches des 50% ainsi qu'une atopie à 50% et une répartition de l'indice de masse corporelle similaire (Bloom, 2018 ; Bloom, 2019).

Les résultats ont permis de répondre à notre premier objectif de déterminer la répartition des phénotypes inflammatoires en fonction de l'indice de masse corporelle des patients. Les patients dont le poids est dans les limites de la norme ainsi que ceux en surpoids et obèses sont principalement peu inflammatoires (pauci-granulocytiques - 42%, 38% et 48%). En ce qui concerne les patients en excès pondéral, une des explications est que leurs symptômes sont majorés par leur surpoids et la restriction qui en découle. Pour diminuer leurs symptômes, les pneumologues sont souvent tentés de majorer les doses de corticostéroïdes inhalés, comme recommandé par le GINA (GINA, 2017), mais lorsque cela ne suffit pas, ils peuvent également administrer des corticostéroïdes oraux qui peuvent à leur tour conduire à une prise pondérale. C'est donc un cercle vicieux. S'il n'est pas interrompu, les symptômes vont s'aggraver à nouveau. Le traitement par corticostéroïdes est bénéfique chez les patients ayant un phénotype éosinophilique (Green, 2002 ; Halder, 2007 ; Pavord, 1999) or dans notre étude, nous remarquons

que la majorité des sujets obèses est peu inflammatoire. Il est donc primordial de proposer une analyse de l'expectoration induite et une prise de sang chez ces patients en vue de prédire la réponse aux corticostéroïdes. En cas d'absence de mise en évidence d'une inflammation corticosensible, le traitement devrait se focaliser sur la perte de poids et la prescription de bronchodilatateurs (Chapman, 2014). A l'opposé, les personnes ayant un indice de masse corporelle en-dessous de 18,5 sont très inflammatoires avec 42% d'inflammation éosinophilique et 36% de neutrophilique. Cette découverte est associée à la mise en évidence d'un début plus précoce dans ce sous-groupe, et à la mise en évidence plus fréquente d'une sensibilisation aux aéro-allergènes. Ce groupe de patient au IMC très bas semble donc correspondre au « early-onset atopic asthma » déjà décrit dans la littérature (Haldar, 2014).

Chez les sujets ayant un indice de masse corporelle au-dessus des limites de la norme, le volume expiratoire maximal par seconde est plus élevé ainsi que le fibrinogène et la protéine C-réactive. Ces patients ont une diminution du volume résiduel pulmonaire suite à un excès pondéral. Celui-ci diminue la compliance thoracique entraînant un syndrome restrictif et une augmentation de la résistance inspiratoire. L'atteinte obstructive n'est dans ce cas pas responsable à elle-seule de la dyspnée des patients. Les phénomènes décrits ci-dessus augmentent le travail musculaire et diminuent la ventilation (Peerboom, 2018). L'association entre excès pondéral et inflammation systémique a déjà été rapportée dans la littérature (Boulet, 2012).

Au niveau des traitements, les corticostéroïdes inhalés sont la pierre angulaire du traitement de l'asthme. Ensuite d'autres médicaments peuvent être utilisés pour les symptômes réfractaires. Parmi les traitements disponibles, les bêta-deux agonistes à longue durée d'action sont utilisés en premier choix. Bien que recommandés par les guidelines GINA, les anti-muscariniques à longue durée d'action sont utilisés moins fréquemment dans l'asthme sévère en Belgique car ils ne sont remboursés qu'en cas de syndrome obstructif fixé et d'antécédents d'exposition à des inhalations toxiques.

Les résultats répondant au second objectif montrent que malgré des catégories de poids différentes, les variables associées aux phénotypes inflammatoires restent généralement les mêmes et ne se différencient pas énormément en fonction du poids. Comme dans l'étude de Schleich et al. le marqueur inflammatoire respiratoire (FeNO) est un prédicteur d'un phénotype éosinophilique. Ce lien entre FENO et phénotype éosinophilique semble plus intense chez les sujets dénutris. Ce lien existe également, dans une moindre mesure chez le sujet en surpoids et obèse. Le FENO peut donc être utilisé pour catégoriser l'inflammation bronchique dans ces derniers sous-groupe mais en tenant compte de ses limites. Identifier des prédicteurs des phénotypes inflammatoires est important vu la difficile accessibilité à l'analyse de l'expectoration induite. Ils peuvent en effet guider le praticien dans le choix d'un traitement personnalisé en fonction du phénotype probable du patient. Le coût de la maladie en elle-même est considérable mais le coût des différents traitements, notamment dans la prise en charge de l'asthme sévère, l'est encore plus. Avoir des pistes pour prédire le phénotype dès la première entrevue avec le patient est un avantage dont les spécialistes bénéficieraient plus que certainement.

Notre étude a plusieurs limites. Le nombre restreint de sujets dans le groupe des patients dénutris ne permet pas d'affirmer avec certitude certaines analyses. Il est donc important de ne pas faire une généralité dans ce groupe mais plutôt de le voir comme un début d'approche. La base de données est très diversifiée. Parmi ce grand nombre de variables, nous avons dû effectuer un choix afin de répondre à nos objectifs. Il est important de préciser qu'un nombre certain de données manquantes est à déplorer, notamment suite à l'échec d'induction de l'expectoration dans 20% des cas. Cependant la puissance statistique des tests réalisés reste élevée.

Nos résultats peuvent être généralisés à la population entière grâce au grand nombre de sujets provenant d'une population non sélectionnée d'asthmatiques.

Une étude transversale permet de faire un état des lieux. Dans le cas de notre étude, des tests statistiques ont été exécutés sur une base de données qui a été vérifiée à plusieurs reprises. Malheureusement une collecte des données par moi-même n'aurait pas permis de collecter

autant de données en si peu de temps. J'ai donc eu la chance d'analyser une large base de données collectées par deux pneumologues universitaires. Un biais d'admission est probable car les pneumologues demandent plus facilement une analyse complète à la clinique de l'asthme chez des sujets présentant un asthme mal contrôlé sous traitement de fond classique. Il existe un biais d'échantillonnage car les patients ne sont inclus dans la base de données que s'ils ont passé tous les tests requis. Dans la collecte des données, un biais d'information et ici d'omission est possible. Les patients peuvent en effet ne pas communiquer volontairement certaines informations ou les fausser dans les questionnaires reprenant les symptômes. Ceci est cependant fort peu probable.

Une question fort intéressante restant sans réponse suite à cette analyse est l'évaluation du pourcentage de patients obèses qui le sont devenus après le diagnostic de l'asthme versus les obèses chez qui un asthme s'est développé. En effet, on peut s'attendre à avoir dès lors deux phénotypes totalement différents. Dans le cas des patients devenus obèses après le diagnostic d'asthme, le statut obèse a pu dégrader le contrôle de l'asthmatique. Dans le cas du sujet sain qui devient asthmatique en devenant obèse, les mécanismes potentiels pourraient être liés à un trouble de la mécanique ventilatoire, ou à un stress oxydatif induit par l'excès de tissus adipeux (Holguin, 2010). Il est également à noter que nous n'avons pas étudié la possibilité de l'interaction avec des phénomènes dépressifs ou le syndrome des apnées hypopnées obstructives du sommeil, souvent associés à l'excès pondéral et reconnus comme étant des facteurs de déstabilisation du contrôle asthmatique.

Certains auteurs ont rapporté un lien possible entre un début tardif de la maladie et le caractère non-atopique des asthmatiques obèses. Dans ce cas, la compression chronique des poumons par l'obésité tronculaire semble impliquée dans la pathogenèse de l'asthme. Nous n'avons pas non plus étudié la répartition de l'excès de graisse abdominale. Cette dernière semble en effet liée à une activité métabolique différente au sein du tissu graisseux et à des différences de physiologie respiratoire déterminée génétiquement.

Le dosage des cytokines pro-inflammatoires produites par le tissu adipeux comme la leptine, la

résistine, le RBP4, lipocalin-2, TNF, IL-6, IL-18, CCL2, CXCL5, NAMT (Murray, 2011) pourrait améliorer à l'avenir la compréhension de ce phénotype complexe de l'asthme du sujet obèse.

Il serait également très intéressant d'évaluer si la perte pondérale induite par une chirurgie bariatrique peut avoir un effet sur le phénotype inflammatoire de l'asthme du sujet obèse.

Outre l'intérêt de phénotyper les asthmatiques obèses en vue de la prescription de corticostéroïdes, il semble évident que, quel que soit le phénotype inflammatoire identifié, il est important de prendre en charge ces patients sur le plan diététique et, en cas d'obésité extrême, de proposer une prise en charge en chirurgie bariatrique. En effet, quel que soit le phénotype inflammatoire, un effet positif de la perte pondérale est observé sur le plan de la mécanique ventilatoire et dans le cas du phénotype paucigranulocytaire, il s'agit probablement de l'intervention qui permettra d'améliorer le plus le contrôle symptomatique de nos patients. Enfin, renforcer l'exercice physique de ces patients est également très important car cela permettra un maintien d'une stabilité pondérale et améliorera le contrôle de l'asthme. L'exercice physique faisant par ailleurs partie intégrante de la prise en charge de l'asthmatique.

Conclusion

Il ressort de notre étude que les proportions de phénotypes inflammatoires varient en fonction de la catégorie de poids du patient. Chez les sujets dénutris, on trouve une prédominance des phénotypes neutrophiliques et éosinophiliques et on observe également un début précoce de la maladie. Chez les sujets ayant un indice de masse corporelle dans les limites de la norme et ceux étant en surpoids, on obtient une répartition semblable des phénotypes inflammatoires avec une prédominance du phénotype paucigranulocytaire. Les sujets obèses, quant à eux, présentent un mauvais contrôle de l'asthme alors que 78% d'entre eux ne montrent pas d'excès d'inflammation bronchique. Ceci renforce l'importance de phénotyper l'asthme du sujet obèse. En effet, l'absence d'inflammation corticosensible permet d'éviter l'escalade thérapeutique dans la prescription des corticostéroïdes, recommandée en cas de mauvais contrôle symptomatique par les guidelines GINA, qui serait inutile chez ces asthmatiques obèses non éosinophiliques et responsable d'effets secondaires. La dissociation entre inflammation bronchique et contrôle symptomatique chez l'asthmatique obèse est le plus probablement explicable par un problème de mécanique ventilatoire avec restriction des volumes pulmonaires. La prise en charge de ces patients doit indispensablement comporter l'obtention d'une perte pondérale et le maintien d'une activité physique régulière.

Bibliographie

AViQ 2017, *Fiche 21 : l'Asthme*, consulté le 28 avril 2018, <https://www.aviq.be/handicap/pdf/documentation/publications/informations_particulieres/fiches_deficiences_emploi/Fiche21-Asthme.pdf>

Barros, R, Moreira, A, Fonseca, J, Moriera, P, Fernandes, L, de Oliveira, J-F, Delgado, L & Castel-Branco, M 2006, 'Obesity and airway inflammation in asthma', *J Allergy Clin Immunol*, vol. 117, no. 6, pp. 1501-1502

Belle, S, Chapman, W, Courcoulas, A, Flum, D, Gagner, M, Inabnet, W, King, W, Mitchell, J, Patterson, E, Thirlby, R, Wolfe, B & Yanovski, S 2008, 'Relationship of body mass index with demographic and clinical characteristics in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS)', *Surgery for Obesity and Related Diseases*, vol. 4, fascicule 4, pp. 474-480

Bloom, C, Nissen, F, Douglas, I, Smeeth, L, Cullinan, P & Quint, J 2018, 'Exacerbation risk and characterization of the UK'S asthma population from infants to old age', *Thorax*, vol. 73, pp. 313-320

Bloom, C, Palmer, T, Feary, J, Quint, J & Cullinan, P 2019, 'Exacerbation Patterns in Adults with Asthma in England', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 199, fascicule 4, pp. 446-453

Boulet, L-P 2012, 'Asthma and obesity', *Clinical and experimental Allergy*, vol.43, pp. 8-21.

Brinke, A, Zwinderman, A, Sterk, P, Rabe, K & Bel, E 2004, '« Refractory » Eosinophilic Airway Inflammation in Severe Asthma', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 170, pp. 601-605

Chapman, D, Irvin, C, Kaminsky, D, Forgione, P, Bates, J & Dixon, A 2014, 'The influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese', *Respirology*, vol. 19, fascicule 8, pp. 1170-1177

Diaz, J & Farzan, S 2014, 'Clinical Implications of the Obese-Asthma Phenotypes', *Immunol Allergy Clin N Am*, vol. 34, pp. 739-751

Dixon, A, Pratley, R, Forgione, P, Kaminsky, D, Whittaker-Leclair, L, Griffes, L, Garudathri, J, Raymond, D, Poynter, M, Bunn, J, Irvin, C 2011, 'Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation', *The Journal of Allergy and Clinical*

Immunology, vol. 128, fascicule 3, pp. 508-515

Ford, E, Mannino, D, Redd, S, Mokdad, A & Mott, J 2004, 'Body mass index and asthma incidence among USA adults', *European Respiratory Journal*, vol. 24, PP. 740-744

Drieskens, S, Van der Heyden, J, Demarest, S & Tafforeau J 2014, 'Is the different time trend (1997–2008) of the obesity prevalence among adults in the three Belgian regions associated with lifestyle changes?', *Archives of Public Health*, vol. 72, no. 18

Global Initiative For Asthma, 2016, *Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme*, pp. 3-7

Global Initiative For Asthma, 2017, 'Global Strategy for Asthma Management and Prevention', pp. 35-73

Green, R, Brightling, C, McKenna, S, Hargadon, B, Parker, D, Bradding, P, Wardlaw, A & Pavord, I 2002, 'Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts : a randomised controlled trial' *Lancet*, vol. 360, fascicule 9347, pp. 1715-21

Haldar, P & Pavord, I 2007, 'Noneosinophilic asthma : a distinct clinical and pathologic phenotype', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 119, fascicule 5, pp. 1043-52

Haldar, P, Pavord, I, Shaw, D, Berry, M, Thomas, M, Brightling, C, Wardlaw, A, Green, R 2014, 'Cluster analysis and clinical asthma phenotypes', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 178, fascicule 3, pp. 218-224

Holguin, F, Bleecker, E, Busse, W, Calhoun, W, Castro, M, Erzurum, S, Fitzpatrick, A, Gaston, B, Israel, E, Jarjour, N, Moore, W, Peters, S, Yonas, M, Teague & Wenzel, S 2011, 'Obesity and asthma : an association modified by age of asthma onset', *Journal Allergy Clin Immunol*, vol. 127, fascicule 6, pp. 1486-1493

Inpes, 2003, *Définition du statut pondéral*, consulté le 17 avril 2018, <<http://inpes.santepubliquefrance.fr/50000/pdf/docIMCAd.pdf>>

ISAAC 1998, 'Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC', *The Lancet*, vol. 351, pp. 1225-1232

Jatakanon, A, Uasuf, C, Maziak, W, Lim, S, Fan Chung, K & Barnes, P 1999, 'Neutrophilic Inflammation in Severe Persistent Asthma', *American Journal of respiratory and critical care*

medicine, vol. 160, pp. 1532-1539

Juniper, E, Guyatt, G, Epstein, R, Ferrie, P, Jaeschke, R & Hiller, T 1992, 'Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials', *Thorax*, vol. 47, fascicule 2, pp. 76-83

Juniper, E, O'Byrne, P, Guyatt, G, Ferrie, P & King, D 1999, 'Development and validation of a questionnaire to measure asthma control' *European Respiratory Journal*, vol. 14, fascicule 4, pp. 902-7

Lavoie, K, Bacon, S, Labrecque, M, Cartier, A & Ditto, B 2006, 'Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity', *Respiratory Medicine*, vol. 100, pp. 648-657

Lessard, A, Turcotte, H, Cormier, Y & Boulet, LP 2008, 'Obesity and asthma', *Chest Journal*, vol. 134, pp. 317-323

Louis, R, Godinas, L & Schleich, F 2011, 'Induced sputum – Towards normal values', pp. 113- 123

Murray, P & Wynn, T 2011, 'Protective and pathogenic functions of macrophage subsets', *Nature Reviews Immunology*, vol. 11, fascicule 11, pp. 723-37

Nathan, R, Sorkness, C, Kosinski, M, Schatz, M, Li, J, Marcus, P, Murray, J & Pendergraft, T 2004, 'Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control' *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, fascicule 1, pp. 59-65

Organisation Mondiale de la Santé, 2016, consulté le 15 avril 2018, <<http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>

Pavord, I, Brightling, C, Woltmann, G & Wardlaw, A 1999, 'Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma', *Lancet*, vol. 353, fascicule 9171, pp. 2213-4

Peerboom, S, Louis, R & Schleich, F 2018, 'Asthme et obésité : piège thérapeutique évitable, moyennant un suivi aguerri', *Revue Médicale de Liège*, vol. 73, fascicule 3, pp. 119-124

PHARMACOMédicale.org 2017, *Corticoïdes : les points essentiels*, consulté le 04 mai 2018, <<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>>

Quinto, K, Zuraw, B, Poon, KY, Chen, W, Schatz, M & Christiansen, S 2011, 'The association of obesity and asthma severity and control in children', *Journal Allergy Clin Immunol*, vol. 128,

fascicule 5, pp. 964-969

Rasmussen F & Hancox, R 2014, 'Mechanisms of obesity in asthma', *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 14, fascicule 1, pp. 35-43

Romieu, I, Avenel, V, Leynaert, B, kauffmann, F & Clavel-Chapelon, F 2003, 'Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study', *Am j Epidemiol*, vol. 158, pp. 165-74.

Schleich, F, Brusselle, G, Louis, R, Vandenplas, O, Michils, A, Pilette, C, Pêche, R, Manise, M & Joos, G 2014, 'Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR)', *Respiratory Medicine*, vol. 108, pp. 1723-1732

Schleich, F, Chevremont, A, Paulus, V, Henket, M, Manise, M, Seidel, L & Louis, R 2014, 'Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma', *European Respiratory Journal*, vol. 44, pp. 14-16

Scott, HA, Gibson, PG, Garg, ML & Wood, LG 2011, 'airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma', *European Respiratory Journal*, vol. 38, pp. 594-602

Todd, D, Armstrong, S, D'Silva, L 2007, 'Effects of obesity on airway inflammation : a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts', *Clin Exp Allergy*, vol. 37, fascicule 7, pp. 1049-1054

Trocart, R, Demarche, S, Schleich, F, Paquot, N & Louis, R 2017, 'asthme et obésité', *Revue Médicale de Liège*, vol. 72, fascicule 5, pp. 241-245

Weiss, S & Shore, S 2004, 'Obesity and Asthma', *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 169, pp. 963- 968

Wenzel, S 2005, 'Severe Asthma in Adults', *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 172, pp. 149-160

Wenzel, S 2006, 'Asthma : defining of the persistent adult phenotypes', *Lancet*, vol. 368, pp.804-813

Zarkesh-Esfahani, H, Pockley, AG, Wu, Z, Hellewell, PG, Weetman, AP & Ross, RJ 2004, 'Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha', *J Immunol*, vol. 172, pp. 1809-1814

Test de Contrôle de l'Asthme (ACT™)

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne.

Étape 1 : Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités (au travail, à l'école/université ou chez vous) ?				
Tout le temps	La plupart du temps	Quelque fois	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5
Score				
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essouffé(e)...				
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	Jamais
1	2	3	4	5
Score				
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine...) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?				
4 nuits ou plus par semaine	2 à 3 nuits par semaine	1 nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais
1	2	3	4	5
Score				
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple Ventolin® - Duvoent® - Combivent) ?				
3 fois par jour ou plus	1 à 2 fois par jour	2 à 3 fois par semaine	1 fois / semaine ou mois	Jamais
1	2	3	4	5
Score				
Comment évaluez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?				
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé
1	2	3	4	5
Score				
Étape 2 : Additionnez vos scores pour obtenir votre total				
SCORE TOTAL				

QUESTIONNAIRE DE CONTROLE DE L'ASTHME (ACQ)

FRENCH VERSION FOR BELGIUM

© 2001

QOL TECHNOLOGIES Ltd



Pour tout renseignement, contacter :

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from YAMANOCHI
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: LUCIEN BURY

© Le questionnaire ACQ est protégé par un droit d'auteur. Il ne peut être
modifié, vendu (sous forme imprimée ou électronique), traduit ni adapté sous
quelque forme que ce soit sans la permission d'Elizabeth Juniper.

NOVEMBRE 2001

QUESTIONNAIRE DE CONTROLE DE L'ASTHME©
(FRENCH FOR BELGIUM)

NUMERO D'IDENTIFICATION

DU PATIENT : _____

DATE : _____

Page 1 / 2

Veuillez répondre aux questions 1 à 6.

Entourez le chiffre correspondant à la réponse qui décrit le mieux votre état au cours des 7 derniers jours.

- | | |
|--|--|
| 1. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous réveillé(e) la nuit à cause de votre asthme ? | 0 Jamais
1 Presque jamais
2 Quelques fois
3 Plusieurs fois
4 Souvent
5 Très souvent
6 Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme |
| 2. En général, au cours des 7 derniers jours, comment étaient vos symptômes d'asthme (toux, essoufflement, ...) le matin au réveil ? | 0 Aucun symptôme
1 Symptômes très légers
2 Symptômes légers
3 Symptômes modérés
4 Symptômes sérieux
5 Symptômes graves
6 Symptômes très graves |
| 3. En général, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ? | 0 Pas limité(e) du tout
1 Très peu limité(e)
2 Un peu limité(e)
3 Moyennement limité(e)
4 Très limité(e)
5 Extrêmement limité(e)
6 Complètement limité(e) |
| 4. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme ? | 0 Pas essoufflé(e)
1 Presque pas essoufflé(e)
2 Un peu essoufflé(e)
3 Moyennement essoufflé(e)
4 Assez essoufflé(e)
5 Très essoufflé(e)
6 Extrêmement essoufflé(e) |

QUESTIONNAIRE DE CONTRÔLE DE L'ASTHME©
(FRENCH FOR BELGIUM)

NUMERO D'IDENTIFICATION
DU PATIENT : _____
DATE : _____

Page 2 / 2

5. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu la respiration **sifflante** ?
- 0 Jamais
 - 1 Très rarement / presque jamais
 - 2 Rarement
 - 3 Parfois
 - 4 Assez souvent
 - 5 Presque tout le temps
 - 6 Tout le temps
6. En général, au cours des 7 derniers jours, combien de bouffées de votre médicament "de secours" (**bronchodilatateur à courte durée d'action** comme le Ventolin / le Bérotec / le Bricanyl) avez-vous prises par jour ? *(si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir comment répondre à cette question, demandez de l'aide)*
- 0 Aucune
 - 1 1 - 2 bouffées la plupart des jours
 - 2 3 - 4 bouffées la plupart des jours
 - 3 5 - 8 bouffées la plupart des jours
 - 4 9 - 12 bouffées la plupart des jours
 - 5 13 - 16 bouffées la plupart des jours
 - 6 Plus de 16 bouffées la plupart des jours

A compléter par un membre du personnel soignant

7. VEMS pré-bronchodilatateur (L).....
- 0 > 95% des valeurs prédites
 - 1 95 - 90%
- VEMS valeur prédite (L).....
- 2 89 - 80%
 - 3 79 - 70%
- VEMS % des valeurs prédites
- 4 69 - 60%
 - 5 59 - 50%
 - 6 < 50% des valeurs prédites
- (Noter les valeurs précises sur les pointillés et inscrire le % des valeurs prédites du VEMS dans la colonne de droite)

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES PERSONNES ASTHMATIQUES - VERSION ABRÉGÉE (MiniAQLQ)

QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ (SELF-ADMINISTERED) FRENCH VERSION

© 1999
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Pour tout renseignement, contacter :

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from BOEHRINGER INGELHEIM GmbH.
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Isabelle Méar

© Le questionnaire MiniAQLQ est protégé par un droit d'auteur. Il ne peut être
modifié, vendu (sous forme imprimée ou électronique), traduit ni adapté
sous quelque forme que ce soit sans la permission d'Elizabeth Juniper.

AVRIL 1999

z:\wordperfect\wpdocs\qol\asthma\mini\rench for france\astams-w.fr.doc02/02/2010ebv

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES
PERSONNES ASTHMATIKES - VERSION ABRÉGÉE
(FRENCH VERSION)
QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ

NUMÉRO D'IDENTIFICATION
DU PATIENT : _____

DATE : _____

Page 1/3

Veuillez répondre à **toutes** les questions en entourant le chiffre qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) **au cours de ces 2 dernières semaines à cause de votre asthme.**

EN GÉNÉRAL, AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES :

	Tout le temps	Presque tout le temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Très rarement/pres- que jamais	Jamais
1. avez-vous été ESSOUFFLÉ(E) à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
2. avez-vous été gêné(e) par la POUSSIÈRE ou avez-vous dû éviter un lieu à cause de la POUSSIÈRE ?	1	2	3	4	5	6	7
3. avez-vous eu un SENTIMENT DE FRUSTRATION parce que vous ne pouviez pas faire ce que vous vouliez à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
4. avez-vous été gêné(e) par la TOUX ?	1	2	3	4	5	6	7
5. avez-vous eu PEUR DE NE PAS AVOIR VOS MÉDICAMENTS POUR L'ASTHME SOUS LA MAIN ?	1	2	3	4	5	6	7
6. avez-vous ressenti une sensation d'OPPRESSION ou de PESANTEUR dans la poitrine ?	1	2	3	4	5	6	7

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES
PERSONNES ASTHMATIQUES - VERSION ABRÉGÉE
(FRENCH VERSION)
QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ

NUMÉRO D'IDENTIFICATION
DU PATIENT : _____

DATE : _____

Page 2/3

EN GÉNÉRAL, AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES :

	Tout le temps	Presque tout le temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Très rarement/presque jamais	Jamais
7. avez-vous été gêné(e) par la FUMÉE DE CIGARETTES ou avez-vous dû éviter un lieu à cause de la FUMÉE DE CIGARETTES ?	1	2	3	4	5	6	7
8. avez-vous eu du MAL À PASSER UNE BONNE NUIT à cause de votre asthme ?	1	2	3	4	5	6	7
9. avez-vous été INQUIET(ÊTE) PARCE QUE VOUS AVEZ DE L'ASTHME ?	1	2	3	4	5	6	7
10. avez-vous noté des SIFFLEMENTS dans votre poitrine quand vous respirez ?	1	2	3	4	5	6	7
11. avez-vous été gêné(e) par le TEMPS OU LA POLLUTION ou avez-vous dû éviter d'aller dehors à cause du TEMPS OU DE LA POLLUTION ?	1	2	3	4	5	6	7

À QUEL POINT VOUS-ÊTES VOUS SENTI(E) LIMITÉ(E) PAR VOTRE ASTHME POUR FAIRE LES ACTIVITÉS SUIVANTES AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Complètement limité(e)	Extrêmement limité(e)	Très limité(e)	Moyennement limité(e)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e)	Pas limité(e) du tout
12. Activités demandant un EFFORT PHYSIQUE IMPORTANT (par exemple vous dépêcher, faire de l'exercice, monter un escalier en courant, faire du sport)	1	2	3	4	5	6	7

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE DES
PERSONNES ASTHMATQUES - VERSION ABRÉGÉE
(FRENCH VERSION)
QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ

NUMÉRO D'IDENTIFICATION
DU PATIENT : _____

DATE : _____

Page 3/3

À QUEL POINT VOUS-ÊTES VOUS SENTI(E) LIMITÉ(E) PAR VOTRE ASTHME POUR FAIRE LES
ACTIVITÉS SUIVANTES AU COURS DE CES 2 DERNIÈRES SEMAINES ?

	Complètement limité(e)	Extrêmement limité(e)	Très limité(e)	Moyenne- ment limité(e)	Un peu limité(e)	Très peu limité(e)	Pas limité(e) du tout
13. Activités demandant un EFFORT PHYSIQUE MODÉRÉ (par exemple faire une marche, faire le ménage, jardiner, faire les courses, monter un escalier)	1	2	3	4	5	6	7
14. ACTIVITÉS AVEC LES AUTRES (par exemple parler, jouer avec des animaux/les enfants, rendre visite à des amis/des parents)	1	2	3	4	5	6	7
15. ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES (tâches que vous devez faire au travail*)	1	2	3	4	5	6	7

* Si vous n'avez pas d'emploi rémunéré, pensez aux tâches que vous devez faire presque tous les jours.

CODE DES DOMAINES :

Symptômes : 1, 4, 6, 8, 10
Limitation des activités : 12, 13, 14, 15
Fonction émotive : 3, 5, 9
Stimuli environnementaux : 2, 7, 11

