



HAL
open science

Fonction ventilatoire, asthme et facteurs de risque cardiométabolique

Nathalie Leone

► **To cite this version:**

Nathalie Leone. Fonction ventilatoire, asthme et facteurs de risque cardiométabolique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA11T007 . tel-00965432

HAL Id: tel-00965432

<https://theses.hal.science/tel-00965432>

Submitted on 25 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD
ECOLE DOCTORALE ED420

Thèse de Doctorat en Santé Publique

Spécialité : Epidémiologie

Nathalie LEONE

Présentée et soutenue publiquement le 19 février 2014

**FONCTION VENTILATOIRE, ASTHME ET FACTEURS DE
RISQUE CARDIOMETABOLIQUE**

Dirigée par Monsieur le Docteur Mahmoud ZUREIK

JURY :

Monsieur Jean BOUYER
Madame Carole DUFOUIL
Monsieur Nicolas ROCHE
Madame Raphaëlle VARRASO
Monsieur Serge HERCBERG
Monsieur Mahmoud ZUREIK

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile. » Hippocrate

« When the world was a simpler place, the rich were fat, the poor were thin, and right-thinking people worried about how to feed the hungry. Now, in much of the world, the rich are thin, the poor are fat, and right-thinking people are worrying about obesity.” The Economist, December 13, 2003

RÉSUMÉ / ABSTRACT

Introduction

Les mécanismes sous-jacents à la relation entre la fonction ventilatoire et l'incidence de pathologies cardiovasculaires restent incertains. Le syndrome métabolique, cluster des principaux facteurs de risque cardiovasculaire dont l'obésité abdominale, pourrait jouer un rôle dans cette relation. Le lien entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire est méconnu. Parallèlement, peu de données ont été publiées sur la relation entre l'obésité abdominale et le risque d'asthme. De nombreuses études ont rapporté une relation positive entre l'indice de masse corporelle (IMC) et l'incidence de l'asthme en particulier chez la femme. L'IMC est un indice global qui ne permet pas de distinguer la masse maigre de la masse grasse ni d'estimer la distribution régionale de l'adiposité. L'adiposité, en particulier abdominale, tend à augmenter avec l'âge au détriment de la masse maigre. Chez le sujet âgé, bien que fréquent et souvent sévère, l'asthme reste peu étudié.

Matériel et Méthodes

La relation entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire (Volume Expiratoire Maximal Seconde, Capacité Vitale Forcée) a été étudiée à partir des données de 121965 sujets ayant bénéficié d'un examen périodique de santé au centre IPC à Paris entre 1999 et 2006. Une analyse en composantes principales a permis d'évaluer la part respective de chacun des paramètres du syndrome dans cette relation. Puis, l'étude du déclin de la fonction ventilatoire (VEMS) et de son lien avec l'adiposité abdominale a été conduite chez près de 10000 sujets du centre IPC réexaminés à 5 ans. Enfin, la relation entre l'adiposité abdominale et la prévalence et l'incidence de l'asthme a été analysée au sein de la cohorte des 3 Cités chez 7643 sujets âgés de 65 ans et plus.

Principaux résultats

Le syndrome métabolique était associé à l'altération de la fonction ventilatoire (Odds Ratio ajusté, Intervalle de Confiance à 95%=1,28 [1,20-1,37] et ORa=1,41 [1,31-1,51], respectivement pour le VEMS et la CVF<Limite Inférieure de la Normale). Cette association reposait essentiellement sur la présence de l'obésité abdominale indépendamment entre autres de l'IMC et du statut tabagique chez l'homme comme chez la femme. Un déclin accéléré de la fonction ventilatoire était associé au gain d'adiposité abdominale (Δ VEMS= -24,6 ; -29,0 ; -36,2 ml/an pour un tour de taille « diminué », « stable » et « augmenté », respectivement). Un risque augmenté d'asthme était associé au surpoids abdominal et à l'obésité abdominale dans les deux sexes (ORa, IC95%=1,30 [1,02-1,65] et 1,76 [1,31-2,36], respectivement).

Conclusion

Ces résultats apportent des arguments en faveur du rôle de l'obésité abdominale dans le développement des pathologies respiratoires chroniques. Nos résultats suggèrent que la mesure de la fonction ventilatoire pourrait aider à identifier les sujets à haut risque cardiométabolique.

Mots clés

Spirométrie, asthme, maladies pulmonaires chroniques, obésité abdominale, syndrome métabolique, facteurs de risque, enquêtes longitudinales, vieillissement.

Abstract

Introduction

The mechanisms underlying the relationship between lung function and the incidence of cardiovascular disease remain uncertain. Metabolic syndrome, a cluster of major cardiovascular risk factors including abdominal obesity, may play a role in this relationship. Data on the association between lung function and metabolic syndrome are sparse. Few data have been published on the relationship between abdominal obesity and the risk of asthma. Many studies have reported a positive relationship between body mass index (BMI) and the incidence of asthma particularly in women. BMI is a crude measure of obesity that does not discriminate between muscle and adipose tissue mass or estimate regional adiposity. Adiposity, and particularly visceral fat mass, tends to increase with aging at the expense of muscle mass and these changes in body composition make BMI an inadequate body fatness indicator. In the elderly, although frequent and often severe, asthma remains poorly studied.

Materials and Methods

First, the relationship between metabolic syndrome and lung function (Forced expiratory volume in one second, Forced Vital Capacity) was studied using data from 121,965 patients who had a health examination at the Paris Investigations Préventives et Cliniques center between 1999 and 2006. A principal component analysis was used to investigate the differential associations between lung function and specific components of metabolic syndrome. Second, the study of lung function (FEV1) decline and its relationship with abdominal fat was conducted among nearly 10,000 subjects followed 5 years later at the IPC center. Third, the relationship between abdominal adiposity and prevalence and incidence of asthma was analyzed within the 3 Cities cohort study including 7,643 subjects aged 65 and over.

Main results

Metabolic syndrome was associated with impaired lung function (Adjusted Odds Ratio, 95% Confidence Interval=1.28 [1.20-1.37] et ORa=1.41 [1.31-1.51], for FEV1 and FVC<Lower Limit of Normal, respectively). This association was mainly due on the presence of abdominal obesity independently of BMI and smoking status in men as in women. An accelerated decline in lung function was associated with abdominal fat gain (Δ VEMS= -24.6 ; -29.0 ; -36.2 ml/year for waist circumference « decreased », « stable » et « increased », respectively). An increased risk of asthma was associated with abdominal overweight and abdominal obesity in both sexes (ORa, IC95%=1.30 [1.02-1.65] and 1.76 [1.31-2.36], respectively).

Conclusion

These results provide arguments for the role of abdominal obesity in the development of chronic lung diseases. Measurement of lung function may help to identify patients at cardiometabolic high risk.

Key words

Spirometry, asthma, chronic lung diseases, abdominal obesity, metabolic syndrome, risk factors, longitudinal studies, aging.

Equipe d'accueil :

INSERM U700, « Physiopathologie et Epidémiologie de l'insuffisance respiratoire », Equipe 1, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris.

Remerciements

Après quelques aléas, je suis heureuse de voir l'aboutissement de ce travail et souhaite remercier tous ceux qui m'ont soutenue dans ce parcours :

Tout d'abord mon directeur de thèse, Mahmoud Zureik, qui m'a guidée sur le chemin de l'épidémiologie depuis l'internat de santé publique. Je tiens à te remercier de la confiance que tu m'as accordée et de l'enseignement dont j'ai bénéficié durant ces années,

Bénédicte Leynaert pour ses conseils, ses critiques constructives et son soutien indéfectible,

Dominique Courbon pour son aide précieuse dans la réalisation de cette thèse, sa rigueur et sa disponibilité. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi notamment dans le cadre des analyses au centre des Investigations Préventives et Cliniques de Paris,

Les membres et ex-membres de l'équipe d'épidémiologie respiratoire pour leur accueil et leurs qualités humaines : Bibi Ramoly, David Soussan, Françoise Neukirch et Renata Liard,

Marina Pretolani, directrice de l'unité Inserm U700, pour son accueil,

Monsieur Jean Bouyer pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie vivement de m'avoir encouragée à terminer ce travail et soutenue auprès de l'Université,

Madame Carole Dufouil et Monsieur Nicolas Roche, qui ont aimablement accepté d'être rapporteurs de ce travail, leurs remarques en ont permis l'amélioration,

Madame Raphaëlle Varraso et Monsieur Serge Herberg, pour leur disponibilité et que je suis heureuse de compter dans ce jury en tant qu'examineurs,

L'équipe coordinatrice de l'étude des 3 Cités et l'équipe d'épidémiologie du centre des Investigations Préventives et Cliniques de Paris pour avoir permis la réalisation de cette thèse,

Mes parents pour leur confiance, ma grand-mère Delphine pour qui j'ai une pensée émue,

Christophe, pour ta patience et ton soutien inconditionnel malgré les épreuves,

Pierre et Bernadette pour leurs encouragements, ainsi que toute ma belle-famille.

Articles et communications scientifiques relatifs à la thèse

Articles

- Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and the metabolic syndrome : the critical role of abdominal obesity. *AJRCCM* 2009; 179: 509-516.
 - Leone N, Zureik M. Visceral obesity and different phenotypes of COPD. Authors' reply. *AJRCCM* 2009; 180: 193.
- Leone N, Courbon D, Berr C, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Alpérovitch A, Zureik M. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results-The 3C study. *Obesity*, 2012; 20: 628-635.
- Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Pannier B, Zureik M. Change in waist circumference and lung function decline: a population-based study, en preparation.

Communications

- Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Fonction ventilatoire et syndrome métabolique : le rôle majeur de l'obésité abdominale. *Séminaire d'épidémiologie respiratoire (PEPI), Faculté de Médecine Xavier Bichat, Juin 2008*. Communication orale.
- Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and the metabolic syndrome : the critical role of abdominal obesity.
 - *3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Nice, France, April 2009*. Poster session discussion.
 - *American Thoracic Society Congress, San Diego, California, May 2009*. Poster session discussion.
- Leone N, Courbon D, Berr C, Berberger-Gateau Pascale, Tzourio C, Alpérovitch A, Zureik M. Obésité abdominale et risque d'asthme chez le sujet âgé - Etude des 3 Cités.
 - *Journées de Recherche Respiratoire (J2R), Strasbourg, 23-24 Octobre 2009*. Communication orale.
 - *Séminaire d'épidémiologie respiratoire (PEPI), Villejuif, Juin 2009*. Communication orale.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	<i>Principales études prospectives sur la relation entre la fonction ventilatoire et la morbi-mortalité cardiovasculaire</i>	23
Tableau 2 :	<i>Définitions du syndrome métabolique</i>	28
Tableau 3 :	<i>Indices de l'obésité abdominale et risque de complications métaboliques, OMS, extrait de (111).....</i>	30
Tableau 4 :	<i>Indice d'obésité abdominale et seuils ethnique-spécifiques selon l'IDF, extrait et adapté de(122)..</i>	31
Tableau 5 :	<i>Classification du surpoids et de l'obésité par l'utilisation combinée de l'IMC et du tour de taille et risque de morbidité associé*- Source : NHLBI Obesity Education Initiative (1998).....</i>	31
Tableau 6 :	<i>Méthodes d'évaluation de l'obésité, extrait et adapté de (110).....</i>	32
Tableau 7 :	<i>Synthèse des études sur la relation entre les composantes du syndrome métabolique et la fonction ventilatoire.....</i>	40
Tableau 8 :	<i>Synthèse des études prospectives sur la relation entre les indices anthropométriques et le déclin de la fonction ventilatoire</i>	41
Tableau 9 :	<i>Synthèse des études sur la relation entre la fonction ventilatoire et le syndrome métabolique publiées avant le travail de thèse(158).....</i>	42
Tableau 10 :	<i>Etudes prospectives en population sur la relation entre obésité globale et asthme chez l'adulte</i>	54
Tableau 11 :	<i>Etudes sur la relation entre l'obésité abdominale et l'asthme chez l'adulte avant le travail de thèse (228).....</i>	55
Tableau 12 :	<i>Equations de prédiction internes sexe et âge-spécifiques des valeurs de VEMS, CVF, rapport VEMS/CVF et de leur limite inférieure de la normale (LIN) respective (5^{ème} percentile)</i>	76
Tableau 13 :	<i>Distributions d'âge et de taille du sous-échantillon de sujets « sains » ayant permis la modélisation d'équations de prédiction internes des valeurs spirométriques et de la population d'étude de Kuster et al.(265).....</i>	79
Tableau 14 :	<i>Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude, et selon le sexe</i>	81
Tableau 15 :	<i>Syndrome métabolique et principales covariables d'intérêt, échantillon total</i>	83
Tableau 16 :	<i>Fonction ventilatoire et principales variables d'intérêt, échantillon total.....</i>	85
Tableau 17 :	<i>Fonction ventilatoire et principales variables d'intérêt, femmes</i>	86
Tableau 18 :	<i>Fonction ventilatoire et principales variables d'intérêt, hommes</i>	87
Tableau 19 :	<i>Association entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire, dans l'échantillon total et après stratification sur certaines covariables d'intérêt</i>	90
Tableau 20 :	<i>Association entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire, selon le sexe et après stratification sur certaines covariables d'intérêt</i>	91
Tableau 21 :	<i>Facteurs et poids factoriels obtenus par analyse des composantes du syndrome métabolique en population totale</i>	93
Tableau 22 :	<i>Association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire dans l'échantillon total.....</i>	95
Tableau 23 :	<i>Association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire chez les femmes</i>	96
Tableau 24 :	<i>Association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire chez les hommes</i>	97
Tableau 25 :	<i>Association entre le syndrome métabolique, ses facteurs, et les phénotypes ventilatoires (syndrome obstructif, syndrome restrictif), dans l'échantillon total et par sexe</i>	99
Tableau 26 :	<i>Déclin annuel moyen du VEMS entre t0 et le suivi à 5 ans selon les principales caractéristiques de l'échantillon d'étude longitudinale</i>	101
Tableau 27 :	<i>Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude selon le changement de tour de taille entre t0 et le suivi à 5 ans.....</i>	103
Tableau 28 :	<i>Analyse par régression linéaire multiple de la relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS au suivi</i>	105
Tableau 29 :	<i>Analyse par régression linéaire multiple de la relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS au suivi après stratification sur certaines variables d'intérêt.....</i>	107

Tableau 30 :	Principales caractéristiques selon le statut asthmatique à l'inclusion, cohorte entière.....	109
Tableau 31 :	Risque d'asthme selon les catégories de tour de taille, en cohorte entière et par sexe	111
Tableau 32 :	Risque associé aux phénotypes d'asthme (âge de début ; actuel versus ancien) selon les catégories de tour de taille en cohorte entière.....	113
Tableau 33 :	Risque d'asthme incident au suivi selon les catégories de tour de taille à l'inclusion, cohorte entière	115

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Tracé d'une respiration normale suivie d'une manœuvre inspiratoire puis d'une expiration complète et lente jusqu'au volume résiduel, extrait et modifié de (13).....	15
Figure 2.	Pourcentage d'hommes et de femmes ayant une obésité abdominale selon la définition de l'IDF – Etude ObEpi 1997-2012	26
Figure 3.	Modèle d'accumulation ectopique de graisse extrait de (106).....	34
Figure 4.	Tissu adipeux, adipokines et insulino-résistance, extrait de (124)	34
Figure 5.	Evolution parallèle, dans le monde depuis 1980, de la prévalence de l'obésité (a), (211) et de l'asthme (b), (171).....	47
Figure 6.	Proportion de personnes âgées de 0-14, 15-64, et 65 ans et plus en France, 1950-2050 (projections).	53
Figure 7.	Sélection de l'échantillon de sujets examinés au centre IPC, analyses transversale et longitudinale	59
Figure 8.	Sélection de l'échantillon d'étude 3C, analyses transversale et longitudinale.....	62
Figure 9.	Différences des mesures de VEMS (L) et de CVF (L) (en ordonnée) en fonction de la moyenne des mesures (en abscisse) estimées par les équations de référence internes et celles de Kuster et al (265) dans l'échantillon total et par sexe	77

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	12
1.1	CONTEXTE SCIENTIFIQUE.....	12
1.1.1	<i>Poids des maladies chroniques et vieillissement démographique.....</i>	<i>12</i>
1.1.2	<i>La fonction ventilatoire : mesure, définitions.....</i>	<i>14</i>
1.1.3	<i>Fonction ventilatoire, asthme et risque cardiovasculaire.....</i>	<i>20</i>
1.1.4	<i>Le syndrome métabolique : définitions, physiopathologie.....</i>	<i>24</i>
1.1.5	<i>Fonction ventilatoire et facteurs de risque cardiométabolique.....</i>	<i>36</i>
1.1.6	<i>Asthme : définitions, épidémiologie, facteurs de risque dont l'obésité.....</i>	<i>43</i>
1.2	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	56
2	MATERIEL ET METHODES	57
2.1	POPULATIONS D'ETUDE	57
2.1.1	<i>Le centre d'Investigations Préventives et Cliniques de Paris (IPC).....</i>	<i>57</i>
2.1.2	<i>L'étude de cohorte des 3 cités (3C).....</i>	<i>60</i>
2.2	VARIABLES A L'ETUDE	62
2.2.1	<i>Centre IPC.....</i>	<i>62</i>
2.2.2	<i>Cohorte 3C.....</i>	<i>66</i>
2.3	ANALYSE STATISTIQUE.....	68
2.3.1	<i>Fonction ventilatoire et facteurs de risque cardiométabolique – Centre IPC.....</i>	<i>69</i>
2.3.2	<i>Asthme et obésité abdominale – Cohorte 3C.....</i>	<i>73</i>
3	RESULTATS	74
3.1	RESULTATS : FONCTION VENTILATOIRE ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOMETABOLIQUE, CENTRE IPC ..	74
3.1.1	<i>Estimation de la fonction ventilatoire.....</i>	<i>74</i>
3.1.2	<i>Analyses transversales : fonction ventilatoire et syndrome métabolique.....</i>	<i>80</i>
3.1.3	<i>Analyses longitudinales : déclin de la fonction ventilatoire et adiposité abdominale.....</i>	<i>100</i>
3.2	RESULTATS : ASTHME ET OBESITE ABDOMINALE, COHORTE DES 3 CITES.....	108
4	DISCUSSION	116
4.1	RESUME DES RESULTATS	116
4.1.1	<i>Fonction ventilatoire et syndrome métabolique.....</i>	<i>116</i>
4.1.2	<i>Déclin de la fonction ventilatoire et adiposité abdominale.....</i>	<i>116</i>
4.1.3	<i>Asthme et obésité abdominale.....</i>	<i>117</i>
4.2	INTERPRETATION DES RESULTATS	117
4.2.1	<i>Fonction ventilatoire et syndrome métabolique.....</i>	<i>117</i>
4.2.2	<i>Déclin de la fonction ventilatoire et obésité abdominale.....</i>	<i>123</i>
4.2.3	<i>Asthme et obésité abdominale.....</i>	<i>130</i>
4.2.4	<i>Fonction ventilatoire, asthme, BPCO et risque cardiométabolique.....</i>	<i>137</i>
5	CONCLUSION.....	139
6	REFERENCES	141
7	ANNEXES	160

1 Introduction

1.1 Contexte scientifique

1.1.1 Poids des maladies chroniques et vieillissement démographique

Au niveau mondial, sur les 57 millions de décès recensés en 2008, 63% étaient imputables aux pathologies chroniques non transmissibles au premier rang desquelles les maladies cardiovasculaires suivies, après les cancers, des maladies respiratoires dont l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (1). D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2004), 235 millions de personnes souffrent d'asthme et 64 millions ont une BPCO, et selon les projections de la Global Burden of Disease Study (2) la BPCO serait la 3^{ème} cause de décès à l'horizon 2030. Les maladies respiratoires chroniques dont la prévalence est en augmentation en particulier chez l'enfant et le sujet âgé, restent méconnues, sous-diagnostiquées, et sous-traitées (3). Partageant en commun des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques, dont l'inflammation systémique,(4) les maladies cardiovasculaires et respiratoires coexistent fréquemment. Bien que les interactions entre les systèmes cardiovasculaire et respiratoire ne soient pas totalement élucidées, l'asthme comme la BPCO sont associés à un risque accru de cardiopathies ischémiques, d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité cardiovasculaire (5-7). Les maladies chroniques représentent la première cause de décès prématuré et sont associées dans une large mesure à quatre facteurs de risque modifiables : tabagisme, alimentation déséquilibrée, sédentarité et usage nocif de l'alcool. Ces facteurs comportementaux sont à l'origine de modifications physiologiques et métaboliques : hypertension artérielle, surpoids-obésité, hyperglycémie, hypercholestérolémie. Selon l'OMS , le surpoids (indice de masse corporelle, $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$) et l'obésité ($IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$) sont responsables de 5% des décès

dans le monde (8), et le taux d'obésité a doublé depuis 1980. En France, l'enquête ObEpi (9) montre une prévalence de l'obésité croissant entre 1997 et 2009 indépendamment du sexe, et notamment chez les sujets âgés en cohérence avec l'évolution déjà observée aux Etats-Unis ou en Europe.(10, 11)

La tendance au vieillissement retrouvée dans la plupart des pays développés va se poursuivre au cours des prochaines décennies. La proportion de personnes âgées de 75 ans ou plus dans la population totale devrait atteindre 12% en France métropolitaine en 2030 contre 8% en 2005, et environ 3% en 1980.(12) Le vieillissement démographique conjugué à l'évolution des progrès techniques crée une situation dans laquelle les maladies chroniques ont un impact grandissant sur les systèmes de santé. Ce nouvel enjeu sociétal implique de mettre l'accent sur la prévention, le diagnostic et la prise en charge des maladies chroniques. La recherche sur les déterminants des maladies respiratoires chroniques représente donc une étape importante vers le développement de stratégies préventives, tant à l'échelle individuelle que populationnelle, et thérapeutiques.

Les chapitres qui suivent aborderont successivement :

- la mesure de la fonction ventilatoire permettant le diagnostic d'un syndrome obstructif (présent dans l'asthme et la BPCO), restrictif, ou mixte,
- la relation entre la fonction ventilatoire et le risque cardiovasculaire,
- le syndrome métabolique, cluster des principaux facteurs de risque cardiovasculaire dont l'obésité abdominale,
- les données de la littérature sur le lien entre d'une part le syndrome métabolique, ses composantes, et d'autre part la fonction ventilatoire,
- l'épidémiologie de l'asthme et ses principaux facteurs de risque connus,
- enfin, les données de la littérature sur l'association entre l'asthme et l'obésité.

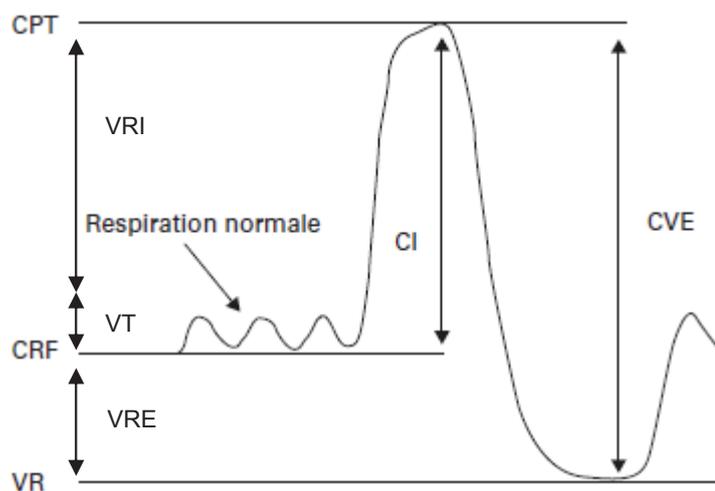
1.1.2 La fonction ventilatoire : mesure, définitions

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un élément clé de la prise en charge pneumologique car elles orientent le diagnostic, offrent une évaluation de la sévérité et du pronostic, et permettent un suivi évolutif des patients. Dans le cadre d'études épidémiologiques elles permettent la surveillance de la santé respiratoire de populations.

La spirométrie est une mesure physiologique de la façon dont un individu inspire ou expire des volumes d'air au cours du temps.(13) Il s'agit soit de la mesure de variations de volumes, soit de la mesure de variations de débits. De nombreux appareils peuvent être utilisés, dans tous les cas ces mesures requièrent la coopération entre le patient et l'examineur. La variabilité des résultats obtenus dépend tant de facteurs techniques que personnels. Les volumes pulmonaires statiques sont mesurés par des manœuvres respiratoires complètes mais lentes, les volumes dynamiques pendant des mouvements rapides. Le volume courant (VT) est le volume d'air mobilisé au cours d'un cycle ventilatoire normal. Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est le volume d'air mobilisé par une inspiration forcée à partir du niveau atteint par une inspiration courante. Le volume de réserve expiratoire (VRE) est le volume d'air mobilisé par une expiration forcée à partir du niveau atteint par une expiration courante. La somme des trois volumes précédents constitue la capacité vitale (CV). La capacité inspiratoire (CI) est la somme du VT et du VRI. La mesure de la CV peut se faire par l'estimation de 1) la capacité vitale inspiratoire (CVI) : inspiration tranquille de la position d'expiration complète à celle d'inspiration complète, 2) la capacité vitale expiratoire (CVE) : expiration tranquille de la position d'inspiration complète à celle d'expiration complète, 3) la capacité vitale en deux temps : somme de la CI et du VRE, ou 4) la capacité vitale forcée (CVF) : volume d'air expiré au cours d'une expiration forcée de la position d'inspiration complète à celle d'expiration complète. Le débit expiratoire de pointe (DEP) est le débit instantané maximal réalisé au cours d'une expiration forcée à partir de la position

d'inspiration complète, cette grandeur reflète le calibre des voies aériennes et la force exercée par les muscles expiratoires. A la fin d'une expiration forcée maximale, il persiste dans les poumons un certain volume d'air qui ne peut être chassé, le volume résiduel (VR), inaccessible à une mesure directe. La somme du VR et du VRE constitue la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), quantité d'air contenue dans les poumons à la fin d'une expiration courante. Le volume d'air présent dans les poumons à la fin d'une inspiration complète est la capacité pulmonaire totale (CPT). La Figure 1 résume les différents volumes et capacités pulmonaires statiques. Le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) (ou volume expiratoire forcé en 1 s, FEV1 des anglo-saxons) est le volume expiré en une seconde à partir du début de la manœuvre de CVF. Le rapport de Tiffeneau, index de l'obstruction bronchique, s'obtient en rapportant le VEMS sur la CVF.

Figure 1. Tracé d'une respiration normale suivie d'une manœuvre inspiratoire puis d'une expiration complète et lente jusqu'au volume résiduel, extrait et modifié de (13)



Une procédure standardisée de la spirométrie est recommandée par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) afin de garantir le respect de critères

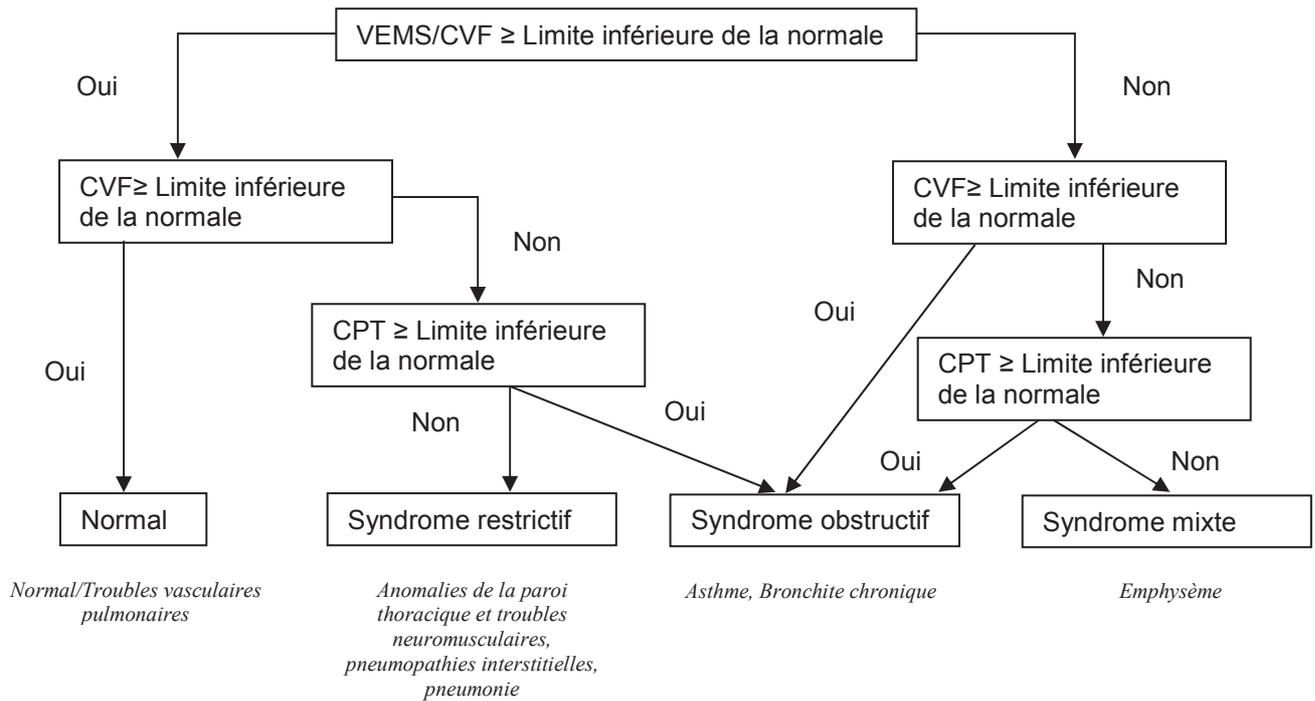
d'acceptabilité et de répétabilité intra-et inter-manceuvres.(13) Au minimum trois spirogrammes acceptables doivent être obtenus. La différence entre la valeur de la CVF ou de VEMS la plus élevée et la valeur consécutive doit être inférieure ou égale à 0,150 l. Lorsque la CVF est $\leq 1,0$ l cette différence ne doit pas excéder 0,100 l. Les critères de validité étant vérifiés, les mesures spirométriques d'un sujet s'interprètent par comparaison avec des valeurs de référence (valeurs « prédites » ou « théoriques ») obtenues par modélisation d'équations de prédiction des données observées chez des sujets « sains », i.e. non-fumeurs et indemnes de toute pathologie respiratoire, de même sexe et âge, ayant les mêmes caractéristiques anthropométriques (taille) et si possible ethniques. (14)

La CVF, le VEMS, le rapport VEMS/CVF sont les paramètres nécessaires à l'interprétation correcte de la fonction ventilatoire. Le recours à une valeur fixe pour déterminer la limite inférieure de la normale (LIN) des mesures spirométriques peut conduire à des erreurs d'interprétation.(15) Il a été montré que retenir un seuil fixé à 0,70 pour le rapport VEMS/CVF induit un sur-diagnostic de BPCO chez les sujets âgés et un sous-diagnostic chez les sujets de moins de 45 ans.(16) Aussi, pour chacune des mesures spirométriques, les valeurs inférieures au 5^{ème} percentile de la distribution observée de la population de référence sont considérées comme inférieures à la limite inférieure de la normale.(17) Si les valeurs de référence suivent une loi normale, le 5^{ème} percentile inférieur peut être considéré comme l'intervalle de confiance à 95%. De nombreuses équations de prédiction ont été publiées (14), aucune à ce jour n'étant universellement recommandée. Les valeurs de référence obtenues à partir de modélisation de données le plus souvent transversales font l'objet d'un effet cohorte et peu d'équations permettent la prédiction des volumes et débits pour des tranches d'âge allant de l'enfance à la vieillesse. En Europe, jusqu'à une date très récente seules les équations combinées d'après plusieurs études et publiées en 1983 par la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier étaient disponibles.(18) Ces équations étaient normalement utilisées

pour des sujets âgés de 18 à 70 ans dont la taille est comprise entre 155 et 195 cm pour les hommes et 145 et 180 cm pour les femmes. L'utilisation des équations de prédiction au-delà des limites d'âge et de taille des populations qui ont permis leur modélisation n'est pas recommandée.(19) Depuis 2012, de nouvelles équations sont conseillées en population caucasienne pour la tranche d'âge 3-75 ans.(15)

Les troubles ventilatoires peuvent être dus à des perturbations du système nerveux, du système musculo-squelettique, de la peau et des tissus sous-cutanés, des poumons, ou aux caractéristiques des gaz inhalés. La cause la plus fréquente est cependant le rétrécissement des voies aériennes.(18) Le syndrome obstructif est induit par une réduction anormale du calibre de la lumière des voies aériennes lors d'une expiration forcée. Sa présence est objectivée par une valeur du VEMS/CVF inférieure au 5^{ème} percentile de la valeur de référence, le débit expiratoire maximal étant disproportionnellement réduit par rapport au volume d'air pouvant être mobilisé. En pratique clinique, le diagnostic d'un syndrome restrictif nécessite l'évaluation de la CPT, ce qui n'est pas envisageable en systématique dans le cadre d'études épidémiologiques. Une réduction de la CPT au dessous du 5^{ème} percentile de la valeur de référence avec un rapport VEMS/CVF normal caractérise le syndrome restrictif. En présence d'une CVF diminuée et d'un rapport VEMS/CVF supérieur à 85-90%, un trouble restrictif peut cependant être suspecté.(14) La coexistence d'un syndrome obstructif et d'un syndrome restrictif (VEMS/CVF et CPT inférieurs au 5^{ème} percentile de la valeur prédite) définit le syndrome mixte.

L'algorithme ci-dessous modifié de Pellegrino et al (14), permet d'orienter vers les profils fonctionnels retrouvés au cours de différentes pathologies respiratoires.



L'asthme est caractérisé par un syndrome obstructif réversible soit spontanément soit sous l'effet d'un traitement bronchodilatateur. La réversibilité est incomplète ou absente dans le cas d'une BPCO où l'obstruction bronchique est généralement permanente et progressive et associée à une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à différents toxiques inhalés, dominés par la fumée de tabac.(20) L'obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Le degré de sévérité de la BPCO repose sur la mesure du VEMS post-bronchodilatateur, exprimé en pourcentage du VEMS prédit pour un sujet donné. Cependant, à ce jour aucune équation de prédiction des volumes post-bronchodilatateur n'est validée.(21)

Le Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)(20) définit 4 niveaux de sévérité de la BPCO : légère ($VEMS \geq 80\%$ prédit), modérée ($50 \leq VEMS < 80\%$ prédit), sévère ($30 \leq VEMS < 50\%$ prédit), et très sévère ($VEMS < 30\%$ prédit ou $VEMS < 50\%$ prédit avec défaillance respiratoire).

La plus grande source de variabilité interindividuelle de la fonction ventilatoire est liée à l'âge, au sexe, à la taille, à l'origine ethnique ainsi qu'à l'état de santé global, les autres facteurs de variation incluant l'activité physique, la masse maigre, l'exposition à des polluants (tabac), ainsi que le niveau socio-économique.(17) On estime que la maturation de l'appareil respiratoire se prolonge jusqu'à l'âge de 20 ans chez les femmes et de 25 ans chez les hommes. Ensuite, la fonction ventilatoire décline progressivement avec l'âge, et le vieillissement aura pour conséquence l'apparition d'une obstruction bronchique, une diminution de la compliance thoracique et une augmentation de l'effort respiratoire.(22) Si, indépendamment des effets liés à l'âge, le tabac est un facteur reconnu de déclin accéléré de la fonction ventilatoire (23-25), la contribution d'un certain nombre d'autres facteurs reste à établir. Le niveau socioéconomique (26, 27), l'asthme chez l'adulte (28), l'activité physique (29), la consommation d'alcool (30), la composition corporelle (30-35), de même que l'inflammation systémique de bas grade (36, 37) seraient notamment associés au déclin de la fonction ventilatoire. Bien que les facteurs environnementaux influencent clairement le niveau de fonction ventilatoire, un certain nombre d'études ont montré qu'il existe une forte corrélation des niveaux de fonction pulmonaire chez les individus biologiquement liés.(38)

Le VEMS est moins effort-dépendant et plus reproductible que la CVF ou le débit expiratoire de pointe.(39) Récemment, il a été suggéré que le VEMS représenterait, plus que la simple mesure de l'obstruction bronchique, un marqueur de l'état de santé prédictif de la mortalité prématurée, et qui permettrait en clinique d'identifier les sujets à haut risque tant de pathologies respiratoires (BPCO, cancer bronchique) que cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux).(40) Le VEMS serait ainsi un indicateur essentiel et potentiellement modifiable puisque son déclin pourrait être atténué en prévenant l'exposition à certains facteurs de risque comme le tabac par exemple.

1.1.3 Fonction ventilatoire, asthme et risque cardiovasculaire

Plusieurs études prospectives en population générale ont rapporté une association inverse et indépendante (en particulier du statut tabagique), entre le VEMS et/ou la CVF et la mortalité cardiovasculaire totale (41-43), la mortalité d'origine coronaire ischémique (41, 43-47), l'incidence des cardiopathies ischémiques (42, 47-50) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC). (50-52) (Tableau 1) Dans la Renfrew et Paisley prospective study, portant sur 7058 hommes et 8353 femmes âgées de 45 à 64 ans et suivis pendant 15 ans, Hole et al (45), ont observé une relation inverse entre le VEMS et la mortalité coronaire (n=1566 cas) après ajustement sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaires (1^{er} quintile versus 5^{ème} quintile, Risque Relatif (RR)=1,6 ; Intervalle de Confiance à 95% (I.C):1,3-1,9 et RR=1,9 ; 1,4-2,5, chez les hommes et les femmes respectivement).

De façon similaire, un asthme prévalent a été associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires létaux ou non.(53-55) Cependant les résultats publiés sont contrastés probablement en partie par absence d'une définition standardisée de l'asthme. Iribarren et al (53) dans une cohorte de 151620 sujets âgés de 18 à 85 ans et reçus pour un bilan de santé systématique, ont observé après 27 ans de suivi que la présence d'un asthme à l'inclusion (déclaré et/ou antécédent d'hospitalisation pour crise d'asthme) était prédictive, chez les femmes seulement, de l'incidence de coronaropathies quelque soit l'âge et le statut tabagique (RR=1,22 ; I.C :1,14-1,31). Dans l'ARIC study, après 14 ans de suivi de 13501 hommes et femmes âgés de 45 à 64 à l'inclusion, Schanen et al (54) ont rapporté une association positive dans les deux sexes entre un asthme prévalent (déclaré et/ou diagnostiqué par un médecin) et l'incidence d'AVC (RR=1,5 ; I.C: 1,04-2,15) mais pas avec l'incidence de coronaropathies. Enfin, un risque augmenté de morbidité et de mortalité cardiovasculaires à été retrouvé chez des sujets atteints de BPCO. (6, 43, 56)

Plusieurs auteurs ont mis en évidence une relation entre la fonction ventilatoire et les altérations vasculaires structurelles et fonctionnelles, facteurs de risque intermédiaires de pathologies cardiovasculaires. Le primum movens de la maladie coronaire est l'athérosclérose, dont les deux autres territoires de prédilection sont les artères cérébrales et les artères des membres inférieurs. L'altération de la fonction pulmonaire objectivée par la mesure de la CVF, du VEMS ou du DEP a été associée à la présence et au développement de lésions athéroscléreuses.(57-59) Engstrom et al (57) ont montré que des valeurs basses de CVF et de VEMS étaient significativement et indépendamment associées à l'apparition, après 7 ans de suivi, d'une sténose carotidienne >30 % mise en évidence par l'échographie à l'âge de 55 ans, chez 207 hommes fumeurs sans antécédents cardiovasculaires de la cohorte « Men born in 1914 ». Parallèlement, Zureik et al (58) ont rapporté une augmentation de l'incidence de plaques carotidiennes appréciables par échographie associée à des valeurs basses de DEP à l'inclusion indépendamment du sexe, du statut tabagique, de l'hypertension artérielle, du diabète, de l'hypercholestérolémie, du BMI, de la consommation d'alcool, de l'épaisseur intima-média carotidienne et de la présence de plaques carotidiennes à l'inclusion chez des sujets âgés de 59 à 71 ans issus de la population générale et suivis pendant 4 ans (RR=2,8; I.C : 1,14-6,88). Enfin, à partir des données transversales de l'étude ECRHS, Zureik et al (60) ont observé chez les hommes une association positive, même après exclusion des sujets asthmatiques, entre une hyperréactivité bronchique (HRB) et des valeurs élevées d'épaisseur intima-média de l'artère carotide commune témoignant d'une athérosclérose sous-jacente. L'hyperréactivité bronchique à des stimuli non spécifiques, témoin de l'inflammation bronchique, est une composante importante mais non systématique de la maladie asthmatique. La prévalence de l'hyperréactivité bronchique (HRB, définie par une chute du VEMS \geq 20% après inhalation d'un agent broncho-constricteur non spécifique, tel que la métacholine) serait d'ailleurs supérieure à celle de l'asthme (15-20%).

Des auteurs ont également observé qu'une fonction ventilatoire altérée était associée à une diminution du tonus pulsatile artériel par perte d'élasticité du mur vasculaire. Après ajustement sur l'âge, la taille, le poids, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension, une relation inverse était retrouvée entre la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémoral, marqueur de la rigidité artérielle, et la CVF ou le VEMS, dans une cohorte de 194 hommes âgés de 30 à 70 ans recrutés en population générale.(61) Par ailleurs, chez des sujets âgés, une relation inverse a été retrouvée entre l'insuffisance cardiaque gauche et la fonction ventilatoire. Enright et al (62), dans le cadre de la Cardiovascular Health Study, 2784 hommes et femmes âgées ≥ 64 ans non ou ex-fumeurs (<20 paquet-années) et sans antécédent pulmonaire, ont montré que la CVF et le VEMS étaient négativement associés à la masse ventriculaire gauche, mesurée par échographie, mais positivement associés à la fraction d'éjection ventriculaire gauche, et ce dans les deux sexes. Enfin, relativement peu d'auteurs se sont intéressés à la relation entre la fonction ventilatoire et les anomalies du rythme ou de la conduction cardiaque (49, 63-68); et rares sont les études publiées sur l'impact potentiel de cette association en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.(49, 68, 69)

Bien que les mécanismes à l'origine de l'association entre l'altération de la fonction ventilatoire et le développement de pathologies cardiovasculaires soient encore largement méconnus, l'identification précoce de ces sujets à haut risque pauci- ou asymptomatiques représente un défi majeur de santé publique.

Tableau 1 : Principales études prospectives sur la relation entre la fonction ventilatoire et la morbi-mortalité cardiovasculaire

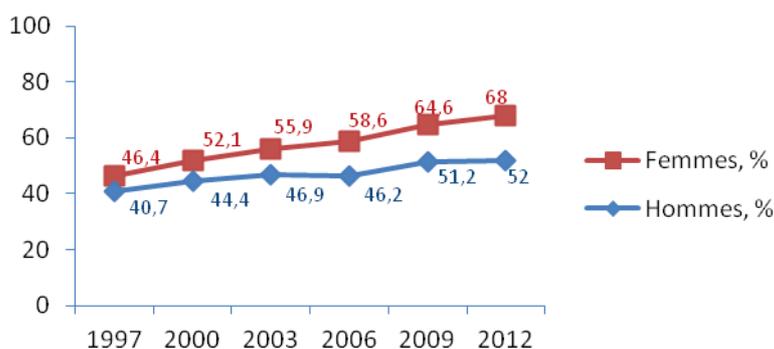
Référence	Suivi, année	Population, nb, sexe, âge	Fonction ventilatoire	Evènement	RR (IC95%)	Ajustement
Marcus et al, 1989(70)	15-18	5924,H, 54	VEMS quintiles (1 ^{er} vs. dernier)	Mortalité cardiovasculaire	1,9 [1,5-2,5]	Age, tabagisme
Tockman et al, 1995(44)	17.4	883, H, 17-93	Δ VEMS%prédit quintiles (2 nd , 3 ^{ème} , 4 ^{ème} , 5 ^{ème} vs. 1 ^{er} référence)	Mortalité par cardiopathie ischémique	2,9 [0,6-14,6] 4,5 [1,0-19,8] 5,1 [1,2-21,7] 3,3 [0,7-14,2]	Age, VEMS%prédit à l'inclusion, tabagisme, hypertension artérielle, cholestérolémie
Hole et al, 1996(45)	15	15411,H/F, 45-64	VEMS quintiles (1 ^{er} vs. dernier réf.)	Mortalité par cardiopathie ischémique Mortalité par AVC	1,6 [1,3-1,9]/1,9 [1,4-2,5] H/F 1,7 [1,1-2,6]/1,6 [1,1-2,5] H/F	Age, tabagisme, pression artérielle, cholestérolémie, IMC, niveau socioéconomique
Schuneman et al, 2000(46)	29	1195, H/F, 20-89	VEMS quintiles (1 ^{er} vs. dernier réf.)	Mortalité par cardiopathie ischémique	2,2 [1,6-3,1]/1,8 [1,2-2,6] H/F	Age, IMC, pression artérielle, tabagisme, niveau d'études
Lange et al, 1991(41)	6,5	12511, H/F, \geq 30	VEMS%prédit (<60% vs. \geq 80%) CVF%prédit (<60% vs. \geq 80%) VEMS/CVF (<0.65 vs. \geq 0.65)	Mortalité cardiovasculaire	1,8 [1,4-2,4] 2,2 [1,5-3,4] 1,3 [1,0-1,7]	Age, sexe, diabète, pression artérielle, cholestérolémie, IMC, tabagisme
Sin et al, 2005(71)	20	1861, H/F, 40-60	VEMS quintiles (1 ^{er} vs. dernier)	Mortalité cardiovasculaire Mortalité par cardiopathie ischémique	3,4 [1,5-7,3] 5,6 [2,3-14,1]	Age, sexe, race, tabagisme, diabète, pression artérielle, antihypertenseur, score de risque de Framingham, cholestérolémie, IMC
Schroeder et al, 2003(48)	10	14480, H/F, 45-64	VEMS quartiles (1 ^{er} vs. dernier) CVF quartiles (1 ^{er} vs. dernier)	Cardiopathie ischémique	1,5 [1,1-2,1]/3,7 [2,2-6,2] H/F 1,4 [1,0-1,9]/3,5 [2,1-5,9] H/F	Age, centre, race, taille, taille ² , tabagisme, hypertension artérielle, diabète, LDL, HDL cholestérols, IMC

1.1.4 Le syndrome métabolique : définitions, physiopathologie

Le syndrome métabolique est un cluster des principaux facteurs de risque cardiovasculaire liés entre eux sur le plan physiologique : obésité abdominale, insulino-résistance, hypertension artérielle, dyslipidémie. Les composantes du syndrome coexistent assez régulièrement chez un individu pour que leur association ne soit pas liée au hasard.(72, 73) Identifiée cliniquement depuis de nombreuses années (74) cette constellation de facteurs a connu diverses terminologies : syndrome métabolique (75), syndrome X (76), « quartet mortel » (77), syndrome d'insulino-résistance (78), ou encore plus récemment tour de taille hypertriglycéridémique.(79) De nombreuses études ont rapporté un risque accru de morbi-mortalité cardiovasculaire, coronarienne en particulier, associé à ce syndrome indépendamment du diabète.(80-86) Le syndrome métabolique est par ailleurs un facteur prédictif du diabète de type 2.(83, 87, 88) Afin de déterminer des critères diagnostiques aisés à mettre en œuvre et reconnus, dans le but d'identifier les patients à risque, plusieurs définitions se sont succédées incluant différents paramètres et valeurs de référence pour chacun d'eux résumés en Tableau 2. Ces définitions ont été proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (89), le Groupe Européen pour l'étude de la Résistance à l'Insuline (EGIR) (90), le National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (91), l'American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) (92), et enfin la Fédération Internationale du Diabète (IDF) (93). La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition, de la période d'étude, de l'âge et du sexe de la population. Au sein de la population française examinée entre 2002 et 2004 dans des centres d'exams de santé conventionnés par l'Assurance Maladie, plus de 40000 hommes et femmes âgés de 20 à 74 ans, Balkau et al (94) ont observé une prévalence du syndrome variant de 10%, 18% à 21% chez les hommes, et de 9%, 14% à 17% chez les

femmes, respectivement selon les définitions du NCEP-ATP III, de l'AHA/NLBI et de l'IDF. A partir des données de l'étude DESIR, une cohorte longitudinale du centre-ouest de la France,(95) la prévalence du syndrome défini par le NCEP-ATP III était de 9% et 6%, respectivement chez des hommes et des femmes âgés de 30 à 64 ans inclus entre 1994 et 1996. Selon cette même définition, l'étude américaine NHANES III (96) retrouvait une prévalence du syndrome égale à 24% et 23,4%, respectivement chez des hommes et femmes de plus de 20 ans à l'inclusion, données confirmées par les études Framingham Offspring et San Antonio Heart.(97) Plus élevée chez les hommes que chez les femmes, la prévalence du syndrome augmente avec l'âge.(95-97) L'obésité abdominale et l'hypertension sont les composantes les plus communément retrouvées, suivies de la dyslipidémie et de l'hyperglycémie. Exception faite de l'obésité abdominale, les femmes ont en moyenne une prévalence de chacune des composantes moins élevée que les hommes. Si les prévalences ajustées sur l'âge font observer une plus forte proportion d'obésité abdominale aux Etats-Unis comparativement à l'Europe (95), l'inverse a été retrouvé pour l'hypertension artérielle (98). En France, selon les estimations de l'étude ObEpi, le tour de taille moyen de la population a augmenté passant de 91,3 cm à 95,1 cm chez les hommes et de 79,8 cm à 86,5 cm chez les femmes, respectivement entre 1997 et 2012. Au cours de cette même période, la proportion de sujets ayant une obésité abdominale telle que définie par l'IDF (93) a progressé dans les deux sexes comme le montre la Figure 2.

Figure 2. Pourcentage d'hommes et de femmes ayant une obésité abdominale selon la définition de l'IDF – Etude ObEpi 1997-2012



Au cours des vingt dernières années la prévalence du syndrome métabolique s'est accrue dans la plupart des pays en lien avec l'épidémie d'obésité.(99)

Du concept d'insulinorésistance à celui d'obésité abdominale

Dans l'étude DESIR, Balkau et al (95) ont observé que l'hyperinsulinémie était assez peu liée au syndrome métabolique et les données longitudinales de cette étude ont montré que l'anomalie la plus stable dans le temps était l'obésité abdominale, la moins stable étant l'hyperglycémie. Si la première définition par l'OMS en 1999 (89) identifiait l'insulinorésistance comme le dénominateur commun aux désordres métaboliques, le consensus de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) de 2005 (93) devenu depuis la référence confère à l'obésité abdominale ou viscérale un rôle majeur. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence que l'obésité abdominale est un facteur de risque de diabète de type 2, de cardiopathies ischémiques, de mortalité totale et cardiovasculaire

indépendamment entre autres de l'IMC.(100-105) Si le diabète de type 2 est un facteur de risque reconnu de cardiopathies ischémiques, l'association indépendante entre un état pré-diabétique, tel que défini par l'hyperglycémie à jeun ou l'intolérance au glucose, et le risque cardiovasculaire n'est pas établie.(106, 107) L'insulinorésistance bien que présente chez la plupart des sujets ayant un syndrome métabolique est cependant assez faiblement corrélée à l'hypertension artérielle. Comparativement, l'adiposité viscérale mesurée par tomographie est fortement corrélée à l'ensemble des autres composantes.(108)

Tableau 2 : Définitions du syndrome métabolique

	OMS (1999)(89)	EGIR (1999)(90)	NCEP ATP III (2001)(91)	AHA NHLBI (2005)(92)	IDF (2005)(93)
	Insulinorésistance ou intolérance au glucose, ou élévation de la glycémie à jeun, ou diabète type 2 * en association avec au moins 2 composantes parmi les suivantes :	Insulino-résistance** en association avec 2 composantes parmi les suivantes :	Au moins 3 des 5 composantes suivantes :	Au moins 3 des 5 composantes suivantes :	Obésité abdominale et au moins 2 des 4 composantes suivantes :
Glycémie		≥110 mg/dl en l'absence de diabète	≥ 110 mg/dl	≥100 mg/dl ou traitement antidiabétique	≥100 mg/dl*** ou diabète type 2
Obésité abdominale	Rapport tour taille/tour hanches : >0.90/0.85 H/F ou IMC >30 kg/m ²	Tour taille : ≥94/80 cm H/F	Tour de taille : >102/88 cm H/F	Tour de taille : ≥102/88 cm H/F	Tour de taille§: ≥94/80 cm H/F ou IMC>30kg/m ²
Triglycérides	≥150 mg/dl et/ou	>178 mg/dl ou traitement spécifique et/ou	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl ou traitement spécifique	≥150 mg/dl ou traitement spécifique
HDL-cholestérol	<35/39mg/dl H/F	<39mg/dl ou traitement spécifique	<40/50 mg/dl H/F	<40/50 mg/dl H/F ou traitement spécifique	<40/50 mg/dl H/F ou traitement spécifique
Pression artérielle systolique (PAS)/ diastolique (PAD)	≥140/90mmHg	≥140/90mmHg ou traitement spécifique	≥130/85 mmHg	PAS ≥130 or PAD ≥ 85 mmHg ou traitement spécifique	PAS ≥130 or PAD ≥ 85 mmHg ou traitement spécifique
Autre	Microalbuminurie	-	-	-	-

* insulinosensibilité mesurée par clamp euglycémique hyperinsulinémique, élévation de la glycémie et de l'insulinémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale.

** hyperinsulinémie, valeur > 75^{ème} percentile des valeurs en population non diabétique.

***si glycémie à jeun > 100 mg/dl test de tolérance au glucose recommandé mais non obligatoire pour définir le syndrome métabolique.

§valeurs de référence spécifiques de l'ethnie.

Mesure de l'obésité abdominale

Une définition simple de l'obésité est une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux pouvant engendrer des problèmes de santé.(109) Des différences s'observent cependant chez les sujets obèses non seulement dans les excédents de graisse accumulée, mais aussi dans la répartition anatomique de cette graisse.(110) Comme déjà mentionné, une répartition abdominale de la graisse est un facteur de risque de maladie (en particulier cardiovasculaire) aussi important si ce n'est plus que l'excès de masse grasse.(111-114) Il est donc important de pouvoir distinguer les sujets présentant un risque augmenté du fait d'une répartition « abdominale » ou « viscérale » ou « centrale » ou encore « androïde » des sujets présentant une répartition plus uniforme de la graisse et de façon périphérique (ou « gynoïde »). La nécessité de disposer d'indices de mesure de l'obésité abdominale a été reconnue par l'OMS en 1997.(110) A cet effet, il faut différencier les indices biométriques globaux, qui pour chaque sexe ne sont fonction que du poids, de la taille, et éventuellement de l'âge, comme l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids, kg} / \text{taille, m}^2$), de mesures anthropométriques plus spécifiques (ex. : circonférences, diamètres, plis cutanés) visant à caractériser la composition corporelle (répartition de la masse grasse, de la masse maigre).(115)

L'IMC représente une mesure grossière de l'obésité globale au sein d'une population, il ne permet pas de distinguer le poids associé à la masse musculaire de celui associé aux tissus adipeux. De plus, le pourcentage de masse grasse augmente avec l'âge, et il est plus important à IMC égal chez la femme que chez l'homme.(116) Par ailleurs, quelque soit l'accumulation de masse grasse totale, les hommes ont en moyenne deux fois plus de graisse abdominale que les femmes non ménopausées.(117) Les mesures anthropométriques communément utilisées afin de caractériser l'obésité abdominale sont le tour de taille et le rapport du tour de taille sur le tour de hanches. Si le tour de hanches renseigne sur la masse musculaire de la fesse, de la

cuisse et la structure osseuse, la mesure du périmètre abdominal seul est plus aisée en pratique et permet d'identifier les sujets à risque.(111) Le tour de taille représente donc une mesure simple et fiable de la masse grasse abdominale globale, peu lié à la taille (118), très corrélé à l'IMC et au rapport du tour de taille sur tour de hanches (119), mais mieux corrélé que ce dernier aux dépôts adipeux viscéraux mesurés par imagerie.(120, 121) L'OMS préconise de mesurer le tour de taille chez un sujet debout en fin d'expiration à l'aide d'un mètre-ruban en plastique non extensible à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque supérieure sur la ligne médio-axillaire.

Les seuils retenus pour définir l'obésité abdominale selon le tour de taille ou le rapport du tour de taille sur le tour de hanches reposent sur la mise en évidence de leur association avec les principaux facteurs de risque cardiovasculaire à partir d'études observationnelles, essentiellement menées en populations caucasiennes (Tableau 3).

Tableau 3 : Indices de l'obésité abdominale et risque de complications métaboliques, OMS, extrait de (111)

Indice anthropométrique	Seuil	Risque de complications métaboliques
Tour de taille, cm	>94 (H) ; >80 (F)	Augmenté
Tour de taille, cm	>102 (H) ; >88 (F)	Sensiblement augmenté
Rapport tour de taille/tour de hanches	≥0,90 (H) ; ≥0,85 (F)	Sensiblement augmenté

H, hommes; F, femmes

Le choix de valeurs seuil de tour de taille de 94 cm chez les hommes et de 80 cm chez les femmes par l'IDF(93) repose sur leur capacité à bien discriminer les sujets en surpoids ($IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$) mais à risque cardiométabolique augmenté objectivé par un rapport du tour de taille sur le tour de hanches $\geq 0,90$ chez les hommes et $\geq 0,85$ chez les femmes.(119, 122) Des valeurs seuil ethnique-spécifiques sont recommandées par l'IDF (93), les populations non-

caucasiennes pouvant être plus ou moins sujettes à une accumulation de graisse abdominale. Elles sont résumées en Tableau 4.

Tableau 4 : Indice d'obésité abdominale et seuils ethnique-spécifiques selon l'IDF, extrait et adapté de(122)

Tour de taille, cm	Seuil
Population caucasienne	≥94 (H) ; ≥ 80 (F)
Population d'Asie de sud-est, de Chine, du Japon	≥90 (H) ; ≥ 80 (F)

Aux Etats-Unis, les valeurs seuil utilisées pour définir l'obésité abdominale selon le tour de taille restent 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme, le NHLBI préconisant l'utilisation conjointe en pratique clinique de l'IMC et du tour de taille afin d'identifier les sujets à haut de morbidité bien que non-obèses selon l'IMC (Tableau 5).

Tableau 5 : Classification du surpoids et de l'obésité par l'utilisation combinée de l'IMC et du tour de taille et risque de morbidité associé*- Source : NHLBI Obesity Education Initiative (1998)

	IMC	Classe d'obésité	Risque de morbidité associé comparativement à un IMC et un tour de taille normaux	
			<102 cm/<88 cm (H/F)	>102 cm/>88 cm (H/F)
Insuffisance pondérale	<18,5			
Normal †	18,5-24,9			
Surpoids	25,0-29,9		Augmenté	Elevé
Obésité	30,0-34,9	I	Elevé	Très élevé
	35,0-39,9	II	Très élevé	Très élevé
Obésité morbide	>40,0	III	Extrêmement élevé	Extrêmement élevé

*Risque de diabète de type 2, d'hypertension artérielle, de pathologies cardiovasculaires.

† Un tour de taille augmenté permet d'identifier un risque de morbidité accru même chez les sujets ayant un IMC normal.

En plus des indices anthropométriques précédemment décrits et adaptés aux études populationnelles, d'autres outils peuvent être utilisés en situation clinique ou dans le cadre de travaux de recherche sur l'obésité. Ces techniques sont résumées ci-après en Tableau 6.

Tableau 6 : Méthodes d'évaluation de l'obésité, extrait et adapté de (110)

Caractéristique de l'obésité mesurée	Exemples de méthodes de mesure
Constitution corporelle	IMC, périmètre abdominal (tour de taille), pesée sous l'eau, absorptiométrie bi-énergétique à rayons X, méthode de dilution isotopique, impédancemétrie bioélectrique, épaisseur du pli cutané
Répartition anatomique de la graisse	Périmètre abdominal, rapport tour de taille/tour de hanches, tomодensitométrie, échographie, imagerie par résonance magnétique.

Dans la suite de l'exposé la distinction sera faite entre le surpoids ou l'obésité « global(e) », selon l'IMC, et le surpoids ou l'obésité « abdominal(e) », selon le tour de taille.

Physiopathologie du tissu adipeux

Longtemps considéré comme un tissu inerte de stockage d'énergie, le tissu adipeux est désormais reconnu comme un organe métaboliquement actif, impliqué notamment dans la régulation de mécanismes physiopathologiques tels que la sensibilité à l'insuline, l'immunité et l'inflammation.(123) A masse grasse égale, les individus ayant une accumulation de graisse intra-abdominale ou viscérale sont le plus à risque cardiométabolique. Du fait d'un terrain génétique particulier et d'une interaction avec des facteurs tels le tabac, certains sujets pourraient avoir une incapacité à stocker les lipides préférentiellement au sein du tissu sous-cutané avec pour conséquence une accumulation de graisse intra-abdominale conduisant par la suite à des dépôts lipidiques ectopiques au sein du muscle, du cœur et du foie (106) (Figure 3). Les adipocytes intra-abdominaux hypertrophiés sont peu sensibles à l'action antilipolytique de l'insuline. Il en résulte un flux d'acides gras non estérifiés vers le foie induisant glucosynthèse et insulino-résistance. Le tissu adipeux est par ailleurs à l'origine de la sécrétion d'adipocytokines, dont la leptine et l'adiponectine (123, 124) (Figure 4). La leptine, initialement connue pour son rôle régulateur de l'appétit et des dépenses énergétiques, a un

effet sur l'immunité. Protégeant les lymphocytes T de l'apoptose, elle en régule leur prolifération et activation, favorisant la réponse lymphocytaire T de type T_H1 . La leptine modère également l'activation des monocytes-macrophages et la production de cytokines. Le consensus général considère la leptine comme ayant un rôle pro-inflammatoire. L'adiponectine est connue pour son rôle dans la régulation de la sensibilité à l'insuline. Contrairement à ce qui est observé pour la leptine, les taux d'adiponectine ont tendance à être réduits chez les sujets obèses, et également chez les sujets diabétiques de type 2. L'adiponectine pourrait également avoir un rôle anti-inflammatoire en favorisant l'inhibition de la sécrétion de molécules pro-inflammatoires tels que l'interleukine 6 (IL-6) et le tumor necrosis factor α (TNF- α). Il a été montré que les taux plasmatiques d'IL-6 et de TNF- α sont corrélés avec l'adiposité et l'insulinorésistance.(125) En effet, comparativement aux sujets de corpulence normale, le tissu adipeux des sujets obèses présente une infiltration accrue de macrophages source majeure d'IL-6 et de TNF- α (123), ce qui pourrait expliquer le profil inflammatoire retrouvé chez les sujets ayant une obésité abdominale. Les taux plasmatiques de protéine C réactive (CRP), un marqueur de l'inflammation prédictif du risque cardiovasculaire, sont augmentés chez les sujets ayant une adiposité viscérale.(126)

Figure 3. Modèle d'accumulation ectopique de graisse extrait de (106)

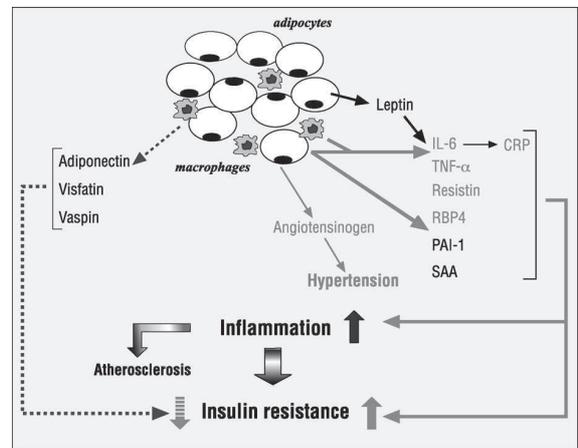
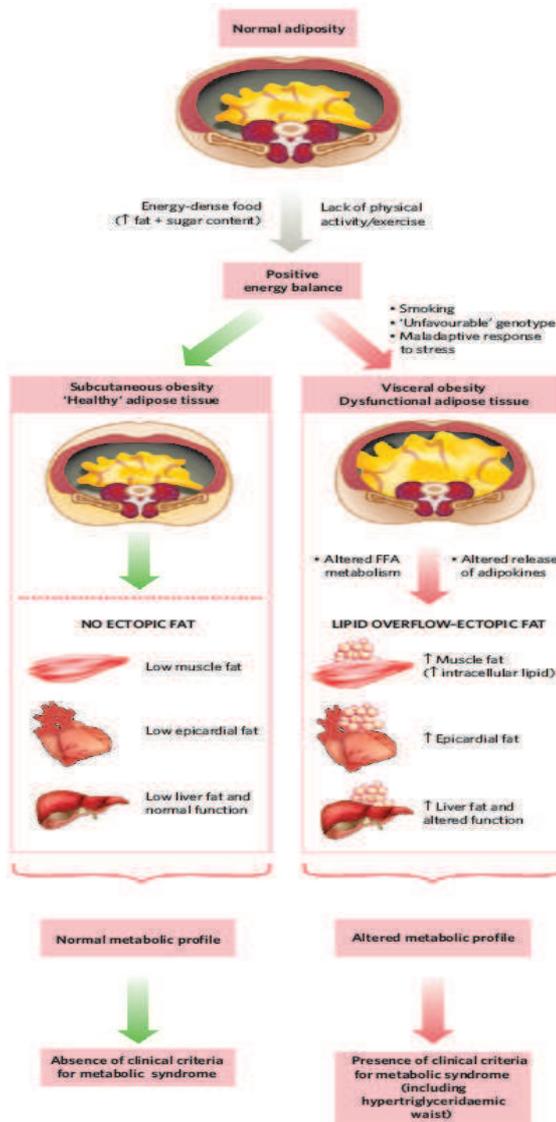


Figure 4. Tissu adipeux, adipokines et insulino-résistance, extrait de (124)

Malgré l'intérêt croissant suscité par le syndrome métabolique, notamment en raison du problème majeur de santé publique qu'il soulève, lié au vieillissement de la population et à l'évolution des modes de vie, son origine exacte reste controversée.(106, 127)

La reconnaissance du syndrome comme entité clinique à part entière et sa capacité à identifier les sujets à haut risque mieux que la somme de ses composantes font encore débat. (128-130)

L'étude longitudinale DECODE (131) a cependant montré que les hommes considérés à bas risque cardiovasculaire selon l'équation de risque SCORE et ayant un syndrome métabolique avaient un haut risque de mortalité cardiovasculaire. La définition du syndrome, ou au moins la prise en compte de facteurs non inclus classiquement dans les scores de risque dont l'obésité abdominale, devrait être considérée comme un outil en pratique clinique afin d'identifier les sujets à traiter. Au-delà des interventions hygiéno-diététiques à proposer en priorité, l'efficacité d'une stratégie intégrée reste à démontrer comparativement à la prise en charge individuelle de chacune des composantes afin d'infléchir la prévalence du syndrome métabolique.(127, 132)

1.1.5 Fonction ventilatoire et facteurs de risque cardiométabolique

Comme déjà développé dans les précédents chapitres, le risque cardiovasculaire est associé à la fois au syndrome métabolique et à l'altération de la fonction ventilatoire. Si la fonction ventilatoire est liée à la survenue d'altérations cardiovasculaires, une partie de cette association pourrait être expliquée par les interrelations entre la fonction ventilatoire et certains facteurs de risque cardiométabolique (Tableau 7). Il n'existe que peu de recherches publiées, en particulier longitudinales, sur les relations entre la fonction pulmonaire et ces facteurs, et leurs résultats sont hétérogènes. En particulier, la temporalité des ces associations n'est pas clairement établie.

Pression artérielle

Chez le sujet âgé, il a été observé que l'altération de la fonction ventilatoire était inversement associée à la prévalence (62) ainsi qu'à l'incidence (spécifiquement pour la CVF) de l'hypertension artérielle.(133) Engstrom et al (50) ont montré, dans la cohorte « Men born in 1914 » composée de 375 hommes âgés de 55 ans et suivis pendant 13 ans, une association inverse entre la CVF à l'inclusion et le changement de pression systolique, diastolique et pulsée. Une association similaire était observée entre le VEMS et les pressions systolique et pulsée. Aucune association significative n'était retrouvée après restriction de l'analyse aux sujets hypertendus à l'inclusion ($>140 \pm 90$ mmHg).

Dyslipidémie

La relation entre le niveau des lipides plasmatiques et la fonction ventilatoire est peu connue. Une association en « U » semble exister entre la cholestérolémie et la mortalité totale.(134) Si un taux élevé, s'accompagne d'un risque accru de mortalité cardiovasculaire, un taux faible

augmenterait le risque de décès non cardiovasculaires, pulmonaires en particulier. La NHANES III (135), incluant 18162 hommes et femmes âgés de 17 ans et plus, a permis d'observer que le VEMS était négativement associé au cholestérol total, au LDL cholestérol et à l'apolipoprotéine B et par contre positivement associé au HDL cholestérol et à l'apolipoprotéine A1, et ce indépendamment de l'âge, du sexe, du BMI, du niveau de protéine C réactive (CRP) ainsi que du niveau sérique en antioxydants (vitamines A, E, C). Dans d'autres études transversales, le HDL cholestérol était associé tantôt négativement (48) tantôt positivement au VEMS (39, 48), le LDL cholestérol était négativement lié au VEMS (48) mais aussi négativement lié à l'asthme (54), l'apolipoprotéine A1 était positivement associée à la sévérité de la BPCO de même que le ratio HDL/LDL cholestérols (136), enfin les triglycérides ont été associés négativement au VEMS (39) et à la sévérité de la BPCO (136).

Insulinorésistance, diabète

L'étude des interrelations entre la fonction ventilatoire et les facteurs associés à l'insulinorésistance apparaît comme un nouveau champ d'intérêt prometteur dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des comorbidités liées à l'obésité viscérale, les cardiopathies ischémiques en particulier. A ce jour, le sens de la relation entre la fonction ventilatoire et l'insulinorésistance n'est pas établi : selon certains auteurs, l'altération de la fonction ventilatoire est considérée comme un facteur de risque de l'intolérance glucidique (137), de l'insulinorésistance (137) et du diabète de type 2.(138-140) Selon d'autres auteurs, insulinorésistance et diabète de type 2 préexistent et sont associés à un déclin plus rapide de la fonction ventilatoire.(141, 142) Enfin des études transversales ont rapporté une association inverse entre la fonction ventilatoire (CVF et/ou VEMS) et l'existence d'un diabète de type 2.(48, 143)

Obésité abdominale

Plusieurs études longitudinales en population générale ou à partir de cohortes de travailleurs ont rapporté une relation inverse entre le déclin de la fonction ventilatoire (VEMS et CVF) et le poids ou l'IMC (Tableau 8). Dans la plupart de ces études, le déclin était significativement associé au changement de ces paramètres anthropométriques au suivi (gain de poids ou d'IMC) plus qu'à leur valeur initiale. Certains auteurs ont retrouvé une relation plus marquée chez les hommes que chez les femmes.(31, 32, 34, 144) Dans ces études, un ajustement sur la valeur initiale de la fonction ventilatoire, l'âge et la taille ainsi que sur le statut tabagique et éventuellement la prise en compte de sa modification au suivi était généralement réalisé. Paradoxalement, peu d'études ont porté sur la relation entre les paramètres d'obésité abdominale ou viscérale (tour de taille, rapport du tour de taille sur le tour de hanches, diamètre abdominal sagittal) et la fonction ventilatoire. La plupart de ces études sont transversales (34, 35, 145-151) et très peu d'auteurs ont analysé cette relation en distinguant les sujets obèses des sujets non-obèses selon l'IMC.(145, 147) Plus que l'adiposité périphérique, l'adiposité centrale pourrait altérer mécaniquement la fonction des muscles respiratoires.(152-154) Comme précédemment développé, s'il est établi que l'IMC est un facteur prédictif de la morbi-mortalité liée à de nombreuses pathologies chroniques, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, il a été rapporté que le tour de taille couplé à l'IMC prédirait mieux le risque que l'IMC seul.(104, 112, 155-157) A partir de l'analyse transversale des données de la cohorte EPIC, Canoy et al (145) ont retrouvé une relation inverse et linéaire entre le rapport du tour de taille sur le tour de hanches et la CVF ainsi que le VEMS, indépendamment du sexe, de l'IMC et de l'activité physique. L'association persistait après restriction de l'analyse aux sujets non-obèses et sans pathologie respiratoire (BPCO, asthme ou emphysème) à l'inclusion. Carey et al (34), ont observé que l'augmentation d'un écart-type de tour de taille après 7 ans de suivi était associée à un déclin

accélération du VEMS (écart-type=6,4 cm et 7,7 cm, chez l'homme et la femme respectivement). Dans cette étude avant l'âge de 46 ans, l'augmentation du tour de taille était associée à un déclin similaire dans les deux sexes (Δ VEMS \pm écart-type=-30 \pm 12ml versus -42 \pm 10 ml, chez l'homme et la femme, respectivement); au-delà le déclin était plus marqué chez les hommes (Δ VEMS =-56 \pm 14 ml versus -30 \pm 11 ml, chez les hommes et les femmes respectivement âgés de 46 ans et plus).

Syndrome métabolique

Très peu de données étaient disponibles sur la relation spécifique entre le syndrome métabolique, cluster des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, et la fonction ventilatoire avant ce travail de thèse (158). Seules deux études transversales en population générale avaient été publiées (Tableau 9). Dans une cohorte de sujets recrutés dans des centres de bilans de santé à Taiwan, Lin et al (159) ont retrouvé une association significative et indépendante de l'âge, du sexe et du tabagisme, entre la prévalence d'un syndrome métabolique, défini selon le NCEP-ATPIII, et celle d'un syndrome respiratoire restrictif, défini par un rapport VEMS/CVF>0,70 et une CVF<0,80. Aucune association n'était retrouvée entre le syndrome métabolique et l'existence d'un syndrome obstructif ou d'un syndrome mixte. La prévalence du syndrome métabolique est très probablement sous-estimée dans cette étude, la définition retenue par les auteurs ne tenant pas compte d'une valeur seuil du tour de taille spécifique aux populations asiatiques (désormais adoptée dans la nouvelle définition de l'IDF) ni de l'existence de traitements hypolipémiants, antihypertenseurs ou antidiabétiques, les sujets traités ayant d'ailleurs été exclus initialement de l'analyse. Deux autres études transversales, l'une en population générale (160) et l'autre chez des sujets âgés (161), ont également retrouvé une association entre le syndrome métabolique et le syndrome restrictif, aucune relation n'étant observée avec le syndrome obstructif.

Tableau 7 : Synthèse des études sur la relation entre les composantes du syndrome métabolique et la fonction ventilatoire

Référence	Design, suivi	Pop. nb, âge, sexe	Variable explicative	Variable expliquée	Relation
Hypertension artérielle					
Sparrow et al, 1988(133)	Cohorte, 10 ans	Normative Aging Study, 1270 H, 23-80 ans	CVF, quintiles	Incidence de l'hypertension	Inverse
Selby et al, 1990(162)	Cas/témoins	Kaiser Permanente Multiphasic Health Checkup cohort, 1031 cas hypertendus, 1031 témoins, H/F, 30-49 ans	CVF, VEMS, quintiles	Hypertension	Inverse
Enright et al, 1995(62)	Transversal	Cardiovascular Health Study, 5201H/F, >64 ans	Hypertension	CVF, VEMS, ml	Inverse
Wu et al, 1998(163)	Cohorte, 4 ans	6757 H/F, 35-54 ans, Beijing and Guangzhou	CVF, VEMS, quintiles	Incidence de l' hypertension	Inverse chez les femmes
Engstrom et al, 2001(50)	Cohorte, 13 ans	Men born in 1914 Malmö, 55 ans	CVF, quartiles	changement de pression artérielle	inverse
Diabète					
Lange et al, 1990(141)	Cohorte, 5 ans	Copenhagen city heart study, 9377, H/F, ≥20 ans	Diabète type 2	Déclin du VEMS et de la CVF	Déclin significatif chez les nouveaux diabétiques (n=126) au suivi comparativement aux non diabétiques et aux diabétiques à l'inclusion (n=200)
Lange et al, 2002(164)	Cohorte, 15 ans	Idem, 15506 H/F	Idem	Idem	Déclin comparable chez les diabétiques (n=266) et les sujets non diabétiques
Ford et al, 2004(138)	Cohorte, 21 ans	NHANES, 4830 H/F, 25-74 ans	VEMS, CVF, ml et %prédit	Incidence du diabète	Inverse
Yeh et al, 2005(140)	Cohorte, 9 ans	ARIC, 15792 H/F, 45-64 ans	CVF, VEMS	Incidence du diabète	Inverse
Davis et al, 2004(142)	Cohorte, 7 ans	Fremantle Diabetes study, 3254, H/F, 25-85 ans	Diabète type 2	Déclin du VEMS et de la CVF	Inverse entre l'équilibre glycémique (taux d'HbA _{1c}) et le VEMS ou la CVF au suivi
Dyslipidémie					
Higgins et al, 1991(39)	Transversal	CARDIA study, 5115 H/F, 18-30 ans	HDL cholesterol, triglycérides	VEMS/taille ² · quintiles	Inverse avec les triglycérides, positive avec le HDL cholestérol
Cirillo et al, 2002(135)	Transversal	NHANES, 14135 H/F, 17-90 ans	HDL, LDL cholestérols	VEMS, ml	Inverse avec le LDL cholestérol, positive avec le HDL cholestérol

Tableau 8 : Synthèse des études prospectives sur la relation entre les indices anthropométriques et le déclin de la fonction ventilatoire

Référence	Design, suivi	Pop. nb, âge, sexe	Indice anthropométrique	Fonction ventilatoire	Résultats	Ajustement
Chen et al, 1993(31)	Longitudinal, 6 ans	Humboldt cohort study, 709 H/F 25-59 ans	IMC à l'inclusion, Δ poids au suivi (mesurés)	Δ VEMS, Δ CVF (résidus de la différence entre l'inclusion et le suivi)	Association inverse, plus forte avec le Δ poids que l'IMC à l'inclusion, plus marquée chez les hommes	Age, IMC à l'inclusion, Δ poids au suivi, statut tabagique
Chinn et al, 1996(165)	Longitudinal, 7 ans	1005 H, 45-70 ans, ouvriers de chantier naval	Δ IMC (mesuré)	Δ VEMS, Δ CVF	Association inverse	Age, Δ taille, fonction ventilatoire à l'inclusion, statut tabagique
Wang et al, 1997(166)	Longitudinal, 6 ans	541 H, travailleurs de l'acier, âge moyen 40 ans	Δ poids (mesuré)	Δ VEMS, Δ CVF	Association inverse	Aucun
Wise et al, 1998 (144)	Longitudinal, 5 ans	Lung Health Study, 5346 H/F fumeurs actuels avec un syndrome obstructif modéré, 35-60 ans	Δ poids (mesuré)	Δ VEMS, Δ CVF	Association inverse, plus marquée chez les hommes, plus forte avec la CVF, retrouvée indépendamment du changement de statut tabagique au suivi	Age, taille, fonction ventilatoire à l'inclusion, nombre de cigarettes/jour, changement de statut tabagique au suivi
Morgan et al, 2000(167)	Longitudinal, \geq 6 ans	181 H, ouvriers de l'industrie automobile	Δ poids (mesuré)	Δ VEMS	Association inverse	Aucun
Bottai et al, 2002(32)	Longitudinal, 8 ans	The Po river delta study, 1426 H/F, $>$ 24 ans	IMC à l'inclusion, Δ IMC (mesurés)	Δ VEMS, Δ CVF, Δ VEMS/CVF	Association inverse dans les 2 sexes, plus forte avec le Δ IMC que l'IMC à l'inclusion, plus marquée chez les hommes	Age, IMC à l'inclusion, Δ IMC
Chinn et al, 2005(33)	Longitudinal, 9 ans	ECRHS, 6654 H/F 20-44 ans	Δ poids ou Δ IMC au suivi (mesurés)	Δ VEMS, Δ CVF	Association inverse dans les 2 sexes, plus marquée chez les hommes	Age, taille, poids ou IMC à l'inclusion, changement de statut tabagique au suivi
Pistelli et al, 2008(168)	Longitudinal, 8 ans	The Po river delta study, 1212 H/F, $>$ 24 ans	Changement au suivi de catégorie d'IMC mesuré (jamais obèse (référence), toujours obèse, devenu obèse, devenu non obèse)	Δ VEMS, Δ CVF	Déclin majoré du VEMS et de la CVF chez les sujets obèses et devenus obèses, Amélioration chez les sujets devenus non-obèses	Age, sexe, statut tabagique à l'inclusion
Carey et al, 1999(34)	Longitudinal, 7 ans	Health and Lifestyle Survey, 3391, H/F, 18-73 ans	poids, IMC, tour de taille, tour de hanches, rapport tour taille/tour hanches et Δ de ces indices (mesurés)	Δ VEMS (résidus de la différence entre l'inclusion et le suivi)	Association inverse dans les 2 sexes avec les Δ poids, Δ IMC, Δ tour de taille, plus marquée chez les hommes âgés pas de relation avec le Δ tour de hanches chez les hommes, pas de relation avec le Δ rapport tour de taille/tour de hanches chez les femmes	niveau socioéconomique, lieu de résidence, consommation tabagique, indice anthropométrique moyen entre inclusion et suivi
Rossi et al, 2008(35)	Longitudinal 7 ans	77, H/F, \geq 71 ans	Δ poids, Δ tour de taille, Δ masse maigre, Δ masse grasse, Δ diamètre abdominal sagittal (mesurés)	VEMS, CVF au suivi	VEMS au suivi inversement associé au Δ diamètre abdominal sagittal mais pas avec les autres indices anthropométriques, CVF au suivi inversement associée avec le Δ diamètre abdominal sagittal et positivement associée au Δ masse maigre	VEMS ou CVF à l'inclusion ajusté sur la taille, Δ diamètre abdominal sagittal, pas d'ajustement sur le sexe

Tableau 9 : Synthèse des études sur la relation entre la fonction ventilatoire et le syndrome métabolique publiées avant le travail de thèse(158)

Référence	Design	Pop. nb, âge, sexe	Syndrome métabolique définition(s)	Fonction ventilatoire	OR [IC95%]	Ajustement
Lin et al, 2006(159)	transversal	46514, ≥20 ans, H/F recrutés au sein de 4 centres d'examen de santé de Taiwan entre 1998 et 2000	NCEP*/AHA/NHLBI** (5.8%*/12.8%**)	Syndrome obstructif (VEMS/CVF<70% & CVF>80%) Syndrome restrictif (CVF<80% & VEMS/CVF>70%) Syndrome mixte (VEMS/CVF<70% & CVF<80%) vs. Fonction normale	1,1 [0,7-1,5]*/0,9 [0,7-1,3]** 1,2 [1,1-1,4]/1,1[1,0-1,3] 1,1 [0,7-1,8]/1,0 [0,7-1,5]	Age, sexe, IMC, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique
Nakajima et al, 2008(160)	transversal	2396, 30-80 ans, H/F, sujets recrutés aléatoirement parmi ceux ayant réalisé un examen de santé complet au Omiya General Hospital, Japon	NCEP*/IDF***	Syndrome restrictif (5.4%) (CVF<LIN, VEMS/CVF>LIN) Syndrome obstructif (7.6%) (VEMS/CVF<LIN) vs. Fonction normale	1,9[1,3-2,9]*/1,7 [1,1-2,7]*** 0,7 [0,5-1,1]*/0,9 [0,6-1,4]***	Age, sexe, taille, tabagisme
Fimognari et al, 2007(161)	transversal	159, ≥ 65 ans, recrutés au sein de 2 centres de santé, entre 2002 et 2003	NCEP*	Syndrome obstructif (VEMS/CVF<70%) Syndrome restrictif (CVF<80%prédit, VEMS/CVF≥70%) Vs. Fonction normale (FVC<80% prédit, VEMS/CVF≥70%)	0,8 [0,2-2,7] 3,2 [1,2-8,5]	Age, sexe, tour de taille, IMC

1.1.6 Asthme : définitions, épidémiologie, facteurs de risque dont l'obésité

Définition usuelle de l'asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Cette inflammation est associée à une hyperréactivité bronchique qui conduit à des épisodes récurrents de dyspnée aiguë sibilante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, surtout la nuit ou tôt le matin. Ces épisodes sont associés à une obstruction bronchique de degré variable, le plus souvent réversible soit spontanément soit sous l'effet d'un traitement.(169) Le diagnostic, avant tout clinique, est conforté par une spirométrie montrant un syndrome obstructif réversible d'au moins 12 %, soit 200 ml en valeur absolue, par rapport aux valeurs théoriques après un traitement bronchodilatateur par bêta-2 mimétiques de courte durée d'action. En cas de fonction ventilatoire normale, la mesure de l'hyperréactivité bronchique peut aider le diagnostic. Si l'hyperréactivité bronchique est un marqueur sensible d'asthme, elle n'en est cependant pas spécifique.(170) Chronicité, variabilité et réversibilité des symptômes sont les caractéristiques de l'asthme qui se présente souvent sous la forme de tableaux cliniques hétérogènes. En l'absence d'un test objectif unique, les différentes classifications utilisées, l'interprétation variable des symptômes selon les pays, et l'influence incertaine de la sensibilisation du public et des professionnels à cette maladie, rendent l'estimation de la prévalence globale de l'asthme difficile.(171, 172)

Définitions épidémiologiques de l'asthme

D'après le rapport du Global Initiative for Asthma 2004, la prévalence varie selon les pays de 1% à 18%.(172) Seules les études multicentriques utilisant le même protocole et une définition commune produisent des données comparables sur l'asthme.(173) Dans les années 1990, deux grandes enquêtes ont vu le jour, l'International Study on Asthma and Allergies in

Childhood (ISAAC) (174) chez l'enfant et l'European Respiratory Health Study (ECRHS) (175) chez l'adulte. L'ECRHS définit le plus souvent l'asthme par la déclaration d'un antécédent d'asthme diagnostiqué par un médecin, et l'asthme actuel par la présence d'au moins un des trois critères suivants : crise d'asthme au cours des 12 derniers mois, ou réveil nocturne par une crise d'essoufflement au cours des 12 derniers mois, ou traitement actuel pour l'asthme.(175) En France en 1991-1993, selon la zone géographique de 2,7% à 4.6% des jeunes adultes (20-44 ans) interrogés lors de l'ECRHS-1 déclaraient avoir eu des crises d'asthme au cours de l'année écoulée et de 2,1% à 3,8% déclaraient prendre actuellement un traitement pour l'asthme.(176) Les dernières enquêtes nationales font état d'une prévalence de l'asthme de 6 à 7% chez l'adulte.(177) Les données de l'enquête décennale santé de l'Insee ont permis d'estimer à 6% en 2003 la prévalence de l'asthme actuel, i.e. déclaration d'une crise d'asthme dans l'année écoulée (4,4%) ou traitement actuel antiasthmatique (4,6%), chez les sujets de 15 ans et plus. Dans cette étude la santé respiratoire était évaluée par auto-questionnaire issu du questionnaire postal de l'ECRHS-1.(178) Utilisant une définition plus large de l'asthme actuel (crise d'asthme ou symptômes dans l'année écoulée, mais aussi asthme déclaré en réponse à une question générale sur la santé actuelle), l'enquête santé protection sociale estimait la prévalence de l'asthme actuel, tous âges confondus, à 5,8% en 1998, et à 6,7% en 2006 chez les 15 ans et plus.(179) Dans le monde, l'asthme est la cause d'environ 250 000 décès par an, la majorité survenant dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires où la prise en charge est insuffisante. En 2006, le taux standardisé de mortalité par asthme en France était de 1,1/100 000 pour un taux de 1,2/100 000 dans l'ensemble de l'Europe.(177) La diminution de la mortalité par asthme s'observe en France depuis les années 1980 chez les hommes comme chez les femmes.(180)

Evolution de la prévalence de l'asthme

Depuis les années 1970 dans les pays industrialisés, une augmentation significative de la prévalence de l'asthme a été observée particulièrement chez les sujets jeunes (181) : la prévalence a en effet plus que doublé dans la plupart de ces pays.(182) Alors que certaines études montrent encore une augmentation de la prévalence de l'asthme (183-185), d'autres ont rapporté une stabilisation voire même une diminution.(186-188) Toutefois, dans les pays où la prévalence semble avoir diminué, les niveaux actuels restent largement supérieurs à ceux observés au début des années 1970. Les données de l'enquête décennale santé de l'Insee (178) suggèrent que la tendance à l'inflexion du taux de prévalence notée dans certains pays ne semble pas s'observer en France. L'augmentation de prévalence qui a été observée depuis les années 1970 semble d'autant plus marquée que les communautés adoptent un mode de vie moderne et s'urbanisent.(189) A l'horizon 2025, la part de la population mondiale vivant en zone urbaine devrait passer de 45% à 59%, et on pourrait attendre 100 millions d'asthmatiques en plus.(172)

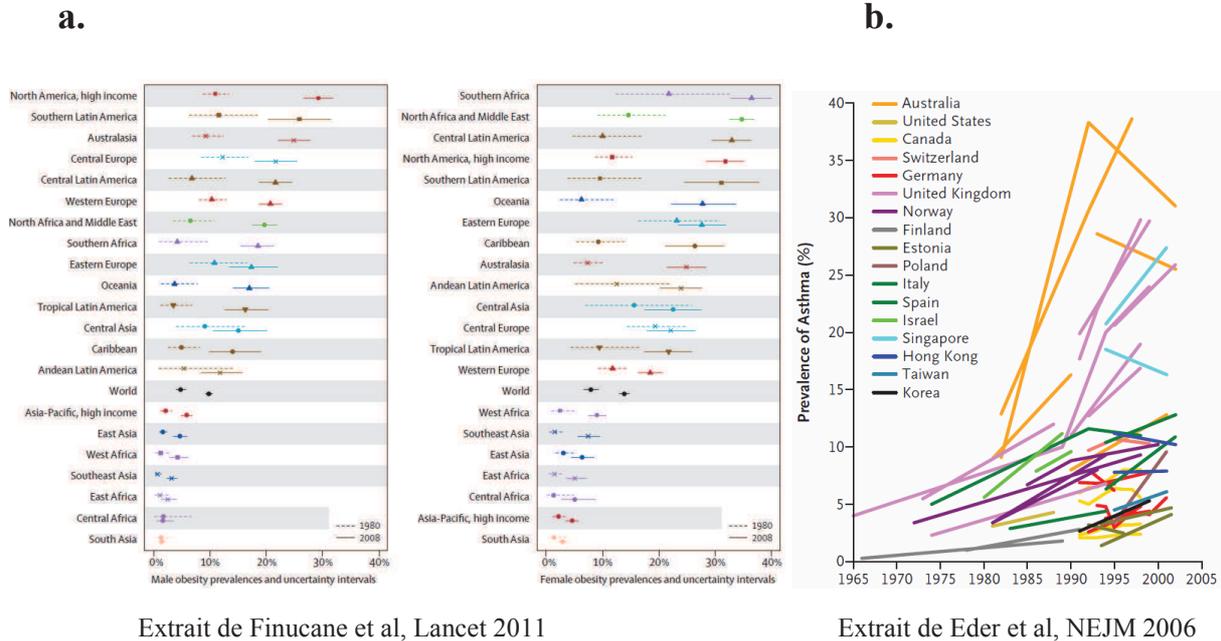
Facteurs explicatifs de l'augmentation de prévalence de l'asthme

L'asthme dont l'étiopathogénie reste controversée (169), résulte d'une interaction entre une prédisposition génétique et l'environnement.(190-193) Ces dernières années, les analyses de liaison génétique et les études d'association ont permis par la caractérisation de plusieurs gènes de mieux comprendre la physiopathologie de l'asthme. Les gènes de susceptibilité identifiés sont associés à l'immunité innée et à l'immunorégulation, la réponse Th2, la biologie de l'épithélium bronchique et de l'immunité muqueuse, la fonction ventilatoire et le remodelage bronchique.(194) Des mécanismes épigénétiques sont également suggérés. Plusieurs auteurs ont par exemple retrouvé que l'obésité maternelle durant la grossesse était associée chez l'enfant à un risque accru d'asthme et parallèlement une moindre fréquence

d'atopie et de rhinite allergique suggérant l'implication de mécanismes essentiellement nonallergiques.(195)

Seuls des facteurs environnementaux sont susceptibles d'expliquer l'augmentation si forte et rapide de la prévalence de l'asthme. Si la sensibilisation aux allergènes de l'environnement représente un facteur de risque majeur pour le développement de l'asthme (196-200), le rôle des autres facteurs de risque pourrait être sous-estimé ou non étudié. Une revue des études épidémiologiques indique que, en moyenne, seulement près de 37% des cas d'asthme seraient attribuables à la sensibilisation allergique (atopie), définie par des tests cutanés positifs.(201) La sensibilisation allergique est relativement fréquente chez les personnes non-asthmatiques, environ 30% de la population des pays industrialisés. L'une des hypothèses actuelles pour l'augmentation de la prévalence concerne l'amélioration des conditions d'hygiène.(202-204) L'exposition précoce aux endotoxines bactériennes a été associée à un moindre risque de sensibilisation allergique et d'asthme atopique mais pas d'asthme non-atopique. (200) Ainsi, en dehors des allergènes d'autres facteurs d'environnement, incluant les polluants chimiques (205, 206) dont la fumée de tabac (207, 208) et ceux liés au mode de vie comme l'alimentation (209, 210), la sédentarité et leurs conséquences biologiques, pourraient être impliqués dans l'accroissement de prévalence de l'asthme. Si la prise de poids et l'accumulation des réserves en graisse ont longtemps été considérées comme des signes de santé et de prospérité au cours de l'histoire de l'humanité, aujourd'hui avec l'élévation du niveau de vie et les changements comportementaux le surpoids et l'obésité sont une menace grandissante pour la santé dans le monde. L'augmentation parallèle de la prévalence de l'obésité (211) et de l'asthme (171) ces dernières décennies (Figure 5) a fait suggérer un possible lien entre ces deux pathologies. Des facteurs génétiques communs à l'asthme et à l'obésité ont été proposés à partir notamment d'études de jumeaux pour expliquer en partie cette comorbidité.(212, 213)

Figure 5. Evolution parallèle, dans le monde depuis 1980, de la prévalence de l'obésité (a), (211) et de l'asthme (b), (171)



Asthme : phénotypes et relation avec l'obésité

- Surpoids et obésité globale

De nombreuses études transversales avaient déjà retrouvé une association indépendante entre l'obésité globale et l'asthme (214-216), après prise en compte de divers facteurs de risque tels que l'âge, le niveau socioéconomique, l'activité physique, la nutrition, le tabagisme. Depuis plusieurs grandes cohortes prospectives ont permis d'étudier la temporalité de la relation entre le surpoids, l'obésité globale et l'incidence de l'asthme. Le Tableau 10 résume les principales études longitudinales publiées à ce jour en population. Si certains des auteurs n'ont retrouvé ou étudié cette relation que chez les femmes (217-220), d'autres ont montré que l'association était présente dans les deux sexes (221-225), résultat confirmé par la méta-analyse conduite par Beuther et Sutherland (226). Dans la majorité de ces études longitudinales, l'asthme était défini par la déclaration d'un diagnostic d'asthme par un médecin, le poids et la taille étaient déclarés, et les sujets obèses avaient en moyenne deux fois plus de risque d'asthme incident

comparativement aux sujets non obèses. Une relation dose-réponse était observée dans ces études entre l'IMC à l'inclusion et le risque d'asthme. A partir des données de plus de 135000 Norvégiens âgés de 14 à 60 ans à l'entrée et suivis pendant 21 ans, Nystad et al,(223) ont retrouvé chez les hommes et les femmes respectivement, que comparativement aux sujets de corpulence normale (mesurée), les sujets en surpoids avaient un risque relatif d'asthme incident de 1,3 [1,1-1,4] et de 1,3 [1,2-1,4], et les sujets obèses un risque relatif de 1,8 [1,3-2,3] et de 2,0 [1,7-2,4], après ajustement sur l'âge, l'année de naissance, le niveau d'études, l'activité physique, et le tabagisme. Certains auteurs ont également mis en évidence une relation inverse entre la perte de poids et l'incidence de l'asthme. Au sein de la Nurses' Health Study II, Camargo et al (217) ont montré que les femmes ayant déclaré une perte de poids par rapport à leur corpulence à 18 ans étaient significativement moins à risque d'asthme comparativement à celles n'ayant pas déclaré de changement. Cette relation entre le changement de poids et l'incidence de l'asthme a été retrouvée par d'autres auteurs.(219) A partir d'un échantillon de plus de 9000 sujets issus des cohortes ECRHS et SAPALDIA, Chinn et al (227) ont retrouvé également une association significative entre l'obésité globale à l'inclusion et l'incidence de l'asthme sans interaction avec le sexe, ni avec le statut tabagique à l'inclusion comme au suivi, mais n'ont pas mis en évidence d'association entre le changement d'IMC au suivi et le risque d'asthme dans les 2 sexes. Cette étude suggère par ailleurs qu'un diagnostic d'asthme pourrait être plus fréquemment porté chez les femmes, en particulier obèses, ce qui pourrait expliquer la relation plus marquée chez la femme que chez l'homme retrouvée par certains auteurs entre l'obésité et l'asthme.

- *Obésité abdominale*

Alors même que l'adiposité viscérale et non totale est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité, peu d'auteurs se sont intéressés au risque d'asthme en utilisant d'autres indices

anthropométriques que l'IMC. Le Tableau 11 résume les études publiées avant ce travail de thèse (228), toutes transversales sauf une, sur la relation entre obésité abdominale et asthme. Les mesures de distribution de la masse grasse apparaissent portant plus pertinentes que l'IMC, non seulement pour l'étude des conséquences mécaniques mais aussi métaboliques de l'obésité sur l'appareil respiratoire.(152, 229) Von Behren et al,(230) ont observé que des femmes ayant un tour de taille augmenté (≥ 90 cm) déclaraient deux fois plus souvent un asthme d'âge de début tardif (≥ 19 ans), indépendamment de l'IMC. Appleton et al,(231) ont retrouvé qu'une obésité abdominale était fortement associée à un asthme non atopique dans les 2 sexes. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer le lien entre obésité et asthme, l'inflammation chronique de bas grade, conséquence des adipocytokines sécrétées par le tissu adipeux viscéral, pourrait favoriser le développement de l'asthme.(232) L'étude ECRHS II a montré que le taux plasmatique de CRP, marqueur de l'inflammation systémique, était significativement associé à l'asthme non-atopique mais pas à l'asthme atopique.(233) Chen et al,(234) ont observé que l'obésité globale était plus fortement associée à un risque d'asthme chez les sujets non-allergiques comparativement aux sujets allergiques, en particulier chez les femmes. De plus en plus de données suggèrent que l'asthme ne serait pas une entité unique mais pourrait s'exprimer par différents phénotypes pour lesquels l'âge de début d'asthme semble jouer un rôle discriminant.(28, 235, 236) Rackemann (235) avait déjà distingué l'asthme « extrinsèque », caractérisé par un âge de début avant 30 ans et lié à la sensibilisation allergique généralement objectivée par la positivité des tests cutanés, de l'asthme « intrinsèque » survenant après 40 ans, plus fréquent chez la femme, souvent plus sévère, et vraisemblablement non lié à l'allergie. Romanet-Manent et al,(237) ont renforcé cette théorie en montrant dans l'étude EGEA que l'asthme non-allergique était plus fréquent chez les sujets plus âgés, les femmes, de début plus tardif, plus sévère et non lié au rhume des foins ou à une exacerbation saisonnière comparativement à l'asthme allergique. La terminologie

actuellement utilisée est l'asthme « allergique (atopique) » versus « non-allergique (non-atopique) » (238) cette distinction se superposant largement à celle faite entre l'asthme d'âge de début « précoce » versus « tardif ».(239) Les définitions utilisées pour caractériser l'asthme tardif varient d'un âge de début allant de 12 ans et plus (239) à 65 ans et plus (240).

Asthme chez le sujet âgé

Eagan et al.(241) après revue de plusieurs études, ont estimé l'incidence de l'asthme chez l'adulte à 3,6/1000 personnes-années chez les hommes et à 4,6/1000 personnes-années chez les femmes, avec une tendance à l'augmentation de l'incidence avec l'âge. L'incidence de l'asthme a été estimée 103/100000 personnes-années chez les sujets de 65 à 74 ans.(242) La majorité des décès par asthme surviennent après l'âge de 65 ans. La prévalence de l'asthme chez les sujets âgés dans les pays développés se situe entre 6% et 10%. Toutefois, cette prévalence risque d'augmenter dans les années à venir étant donnée la prévalence élevée observée dans les générations encore jeunes. Si les femmes sont plus à risque d'asthme que les hommes entre 64 et 75 ans, la prévalence est équivalente dans les deux sexes après 75 ans.(240) Du fait de l'allongement de l'espérance de vie et de la proportion attendue de personnes âgées de 60 ans et plus au cours des prochaines décennies particulièrement dans les pays développés (243) (Figure 6), l'asthme au même titre que d'autres maladies chroniques devient un enjeu de santé publique. L'asthme du sujet âgé, encore peu étudié (240), reste sous-diagnostiqué et sous-traité (244, 245), facilement confondu avec une BPCO avec laquelle il peut être effectivement associé, la réversibilité de l'obstruction bronchique après traitement n'étant pas aussi fréquente que chez le sujet jeune.(246) L'irréversibilité serait due aux anomalies suivantes : remodelage des voies aériennes consécutif à l'inflammation liée à l'asthme, bronchectasie, fibrose segmentaire post-infectieuse, emphysème et bronchite chronique.(247) La difficulté du diagnostic est accrue par la fréquence des comorbidités

associées, cardiovasculaires en particulier, comme l'angor ou l'insuffisance cardiaque qui peuvent avoir une symptomatologie similaire et dont les traitements, β -bloquants, aspirine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et inhibiteurs calciques peuvent aggraver un asthme existant.(248) Il s'agit le plus souvent d'un asthme aigu, sévère (249) et sur le plan thérapeutique il faut souligner la difficulté d'observance dans cette tranche d'âge des produits inhalés.(250) La réactivité bronchique au-delà de 65 ans serait moins liée à l'allergie que chez le sujet jeune (251), les tests cutanés seraient fréquemment négatifs et l'élévation des IgE sériques souvent absente.(245, 247) Les problèmes de santé mentale, comme la dépression et la démence, peuvent induire chez le sujet âgé une moindre sensibilisation aux symptômes d'asthme ainsi qu'une moindre observance du traitement (mauvaise perception de la dyspnée ou sa négation et une compréhension ou une mémorisation incomplète du schéma de traitement).(252, 253) L'étude PAQUID a montré que l'asthme chez les sujets âgés était associé à une moins bonne santé perçue et une plus grande dépendance pour les activités de la vie quotidienne principalement du fait de la dyspnée. (254)

L'obésité est un facteur de risque impliqué dans de nombreuses pathologies chroniques chez le sujet âgé.(255) Avec l'âge la masse maigre diminue au profit de la masse grasse, essentiellement viscérale.(116) L'enquête ObEpi-2012 (9) a permis d'analyser un groupe représentatif de 5934 sujets âgés de 65 ans et plus non institutionnalisés (55,8% de femmes). Si la prévalence de l'obésité globale diminue avec l'âge à partir de 65 ans et de façon plus marquée chez les hommes que chez les femmes, les auteurs ont observé que 75,6% des sujets âgés de 65 ans et plus avaient une obésité abdominale selon la définition de l'IDF versus 60,4% pour l'ensemble des sujets de 18 ans et plus.

Le sujet âgé pourrait ainsi représenter un modèle particulièrement intéressant pour l'étude de la relation entre l'adiposité viscérale et le risque d'asthme, le vieillissement s'accompagnant à

la fois d'une modification de la composition corporelle et d'une prévalence de l'asthme comparable à celle de l'adulte d'âge moyen. A notre connaissance, avant ce travail de thèse (228), parmi les quelques études publiées sur la relation entre l'adiposité viscérale et l'asthme aucune ne concernait le sujet âgé.

Figure 6. Proportion de personnes âgées de 0-14, 15-64, et 65 ans et plus en France, 1950-2050 (projections)

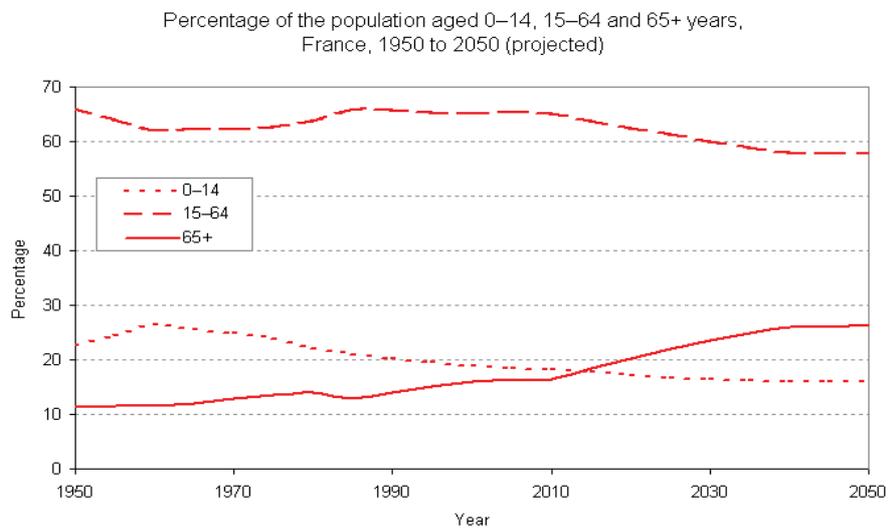


Tableau 10 : Etudes prospectives en population sur la relation entre obésité globale et asthme chez l'adulte

Référence	Suivi (année)	Période	Age (année)	Sexe	Pop.	Asthme : nb cas, définition	Indice	OR	IC95%	Ajustement
Camargo et al, 1999(217)	4	1991-1995	26-46	F	85911	1596, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin et traitement antiasthmatique	IMC ≥30 (taille et poids déclarés)	2,7	2,3-3,1	Age, race, centre, tabagisme, activité physique, ration calorique totale, hystérectomie, poids de naissance, durée d'allaitement
Chen et al, 2002(218)	2	1994-5/1996-7	20-64	F/H	4883/4266	127/49, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin	IMC ≥30 (taille et poids déclarés)	F : 1,9 H : non lié	1,1-3,4	Age, tabagisme, animaux domestiques, atcd d'allergie, revenus, consommation d'alcool
Romieu et al, 2003(219)	3	1990-1993	40-65	F	67229	372, déclaration d'une crise d'asthme	IMC ≥27 (taille et poids déclarés)	2,0	1,4-2,9	Age, ration calorique totale, activité physique, tabagisme, statut ménopausique
Huovinen et al, 2003(221)	9	1982-1990	25-52	F/H	5222/4449	149, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin	IMC≥30 (taille et poids déclarés)	F : 2,3 H : 3,5	0,9-6,1 1,6-7,7	Age, tabagisme, niveau d'études, activité physique, taille
Ford et al, 2004(222)	10	1971-5/1982-4	25-74	F/H	5835/3621	317, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin	IMC>30* (taille et poids mesurés)	F : 1,4* H : 1,5*	1,0-1,9 0,9-2,6	Age, race, niveau d'études, tabagisme, activité physique
Nystad et al, 2004(223)	21	1963-2002	14-60	F/H	68682/66723	4218, déclaration d'un antécédent d'asthme	IMC≥30 (taille et poids mesurés)	F : 2,0 H : 1,8	1,4-2,8 1,1-2,8	Age, année de naissance, activité physique, niveau d'études, tabagisme
Gunnbjomsdottir et al, 2004(224)	8	1990-4/99-2001	20-44	F/H	8578/7604	696, crise d'asthme dans l'année écoulée et/ou traitement actuel pour l'asthme	IMC≥30 (taille et poids déclarés)	1,7	1,2-2,2	Age, sexe, centre, tabagisme, rhinite, reflux gastro-cesophagien nocturne, ronflement
Kronander et al, 2004(225)	5	1992-3/95-2000	20-50	F/H	3281	38, diagnostic clinique (symptômes +spirométrie)	IMC≥30 (taille et poids mesurés)	2,4	1,0-5,5	Aucun, résultats univariés
Coogan et al, 2009(220)	9	1995-2005	21-69	F	46435	1068, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin	IMC≥40 (taille et poids déclarés)	2,8	2,2-3,7	Age, tabagisme, atcd familial d'asthme, statut ménopausique, THS, statut marital, revenus, indice socioéconomique du quartier, équivalent métabolique pour des activités physiques intenses, ration calorique, IMC à 18 ans
Beuther & Sutherland, 2007 Méta-analyse (226)	-	-	-	F/H	-	-	BMI≥30	F : 2,3 H : 1,6	1,9-2,8 0,9-2,9	

*Extrait de Beuther et Sutherland, à partir des données de l'article de Ford et al, calcul de l'OR associé à un BMI>30 comparativement à un BMI <25kg/m².

Tableau 11 : Etudes sur la relation entre l'obésité abdominale et l'asthme chez l'adulte avant le travail de thèse (228)

Référence	Design	Période	Age (année)	Sexe	Pop.	Asthme : nb cas, définition	Indice, cut-off	OR	IC95%	Ajustement
Del-Rio Navarro et al, 2003(256)	transversal	2001	≥19	F/H	398/135, employés de l'hôpital général de Mexico	61/18, ISAAC questionnaire, asthme défini si au moins 1 réponse positive	TT* (mesuré) >80 >85 >90 >95 >100	F: 2,3 1,7 1,2 0,7 0,8 H: non lié	1,2-4,5 1,1-2,8 0,7-1,9 0,4-1,5 0,3-1,9	Aucun
Kronander et al, 2004(225)	transversal	1992-93	20-50	F/H	3281, Kinda Community, Sweden	62/39, diagnostic clinique (symptômes +spirométrie)	TT* (mesuré) ≥102/88 cm H/F	F: 1,9 H: 2,1	1,1-3,4 1,0-4,5	Aucun
Kronander et al, 2004(225)	longitudinal	1992-3/95-2000	20-50	F/H	3281	24/14, diagnostic clinique (symptômes +spirométrie)	TT* (mesuré) ≥102/88 cm H/F	F: 1,8 H: 5,2	0,8-4,1 1,5-17,8	Aucun
Chen et al, 2005(257)	transversal	2003	18-79	F/H	2057, Humboldt Study	116/51, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin, actuel si dans les 12 derniers mois	TT* (mesuré) ≥100 cm	F: 1,9 H: 1,0	1,2-3,0 0,5-1,9	Age, rhinite allergique, niveau d'études, tabagisme, consommation d'alcool, revenus, taille du ménage, nombre de lits, animaux domestiques
Appleton et al, 2006(231)	transversal	1999-2003	≥18	F/H	4060, North West Adelaide Health Study	225/155, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin actuel ; spirométrie (réversibilité de l'obstruction bronchique), tests cutanés (atopie)	TT* (mesuré) ≥102/88 cm H/F TT/TH** (mesuré) ≥1,0/0,85 H/F	F: 1,5 H: 1,1 F: 1,5 H: 1,3	1,0-2,1 0,7-1,7 1,0-2,2 0,7-2,5	Age, niveau d'études, tabagisme, revenus
Husemoen et al, 2008(221)	transversal	1999-2001	30-60	F/H	3609, Inter99 study, étude interventionnelle en population	176/114, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin, d'allergies respiratoires	TT*(mesuré) ≥102/88 cm H/F TT/TH** (mesuré) >1,0/0,85 H/F	1,8 1,6	1,1-3,1 1,0-2,7	Age, sexe, tabagisme, niveau socioéconomique, insulino-résistance
Von Behren et al, 2009(230)	transversal	2000	<40-≥70	F	88304, California Teachers Study	6711, déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin et des symptômes ayant nécessité un traitement ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois ; âge de début de l'asthme	TT* (auto-mesuré) 80-90 cm >90 cm >90 cm	1,5 2,0 1,3	1,3-1,6 1,8-2,2 0,9-1,8	Age, tabagisme, race Age, tabagisme, race et BMI

*TT : tour de taille (cm) ; TH : tour de hanches (cm) ; TT/TH : rapport du tour de taille sur le tour de hanches.

1.2 Objectifs de la recherche

Dans un contexte,

- d'augmentation parallèle de la prévalence des maladies respiratoires chroniques et de celle de l'obésité,
- de vieillissement démographique, avec pour corollaire l'augmentation du poids des maladies chroniques, 1^{ère} cause de décès prématurés, mais associées à des facteurs modifiables,

et

- l'existence de corrélations entre les maladies respiratoires chroniques et le risque cardiovasculaire,
- l'importance de l'obésité abdominale, comme composante majeure du risque cardiometabolique,
- l'existence d'une association entre l'obésité globale et le risque d'asthme chez l'adulte,

mais

- l'absence de données sur les relations entre l'obésité abdominale et la fonction ventilatoire et l'asthme, l'objectif général de la thèse était :

Etudier la relation entre les facteurs de risque cardiometabolique, dont l'obésité abdominale, et la fonction ventilatoire et l'asthme chez l'adulte. Plus spécifiquement, ce travail avait les trois objectifs suivants :

- 1) Analyser transversalement la relation entre les différentes composantes du syndrome métabolique, dont l'obésité abdominale, et la fonction ventilatoire au sein de la population examinée au centre d'Investigations Préventives et Cliniques de Paris (IPC),
- 2) Etudier la temporalité de cette relation, en estimant à partir des données du suivi longitudinal le lien entre le changement de tour de taille et le déclin de la fonction ventilatoire,
- 3) Analyser transversalement et longitudinalement la relation entre l'obésité abdominale et l'asthme chez le sujet âgé à partir de l'étude des 3 Cités, vaste cohorte de sujets âgés non institutionnalisés.

2 Matériel et Méthodes

2.1 Populations d'étude

Ce travail a été réalisé à partir de deux populations distinctes :

- d'une part, l'échantillon des assurés et ayants droit examinés au centre d'Investigations Préventives et Cliniques (IPC) de Paris entre 1999 et 2006 dans le cadre de l'examen périodique de santé proposé par l'Assurance Maladie ; une partie d'entre eux ayant bénéficié d'un examen de suivi à 5 ans,
- d'autre part la cohorte multicentrique de sujets âgés des 3 Cités.

2.1.1 Le centre d'Investigations Préventives et Cliniques de Paris (IPC)

Le centre IPC conventionné par l'Assurance Maladie (CNAMTS et CPAM de Paris et d'Ile de France), propose aux adultes assurés et ayants droit, de toutes catégories socio-économiques, un bilan de santé gratuit tous les cinq ans (examen périodique de santé). Depuis plus de trente ans, 20000 à 25000 personnes, vivant dans la région parisienne, ont été examinées chaque année. A partir de 1999, une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR, spirométrie) a été systématiquement proposée pour tous. Le centre IPC de Paris a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour, avec l'accord des sujets, analyser les données et le devenir.

Sélection de l'échantillon d'étude transversale

Entre janvier 1999 et décembre 2006, 157568 sujets résidant en région parisienne ont bénéficié d'un examen de santé.(258) Après exclusion des sujets ayant des valeurs manquantes pour la spirométrie (n=23118), les paramètres définissant le syndrome métabolique (n=4945), et d'autres covariables d'intérêt (n=51), la population d'étude reposait

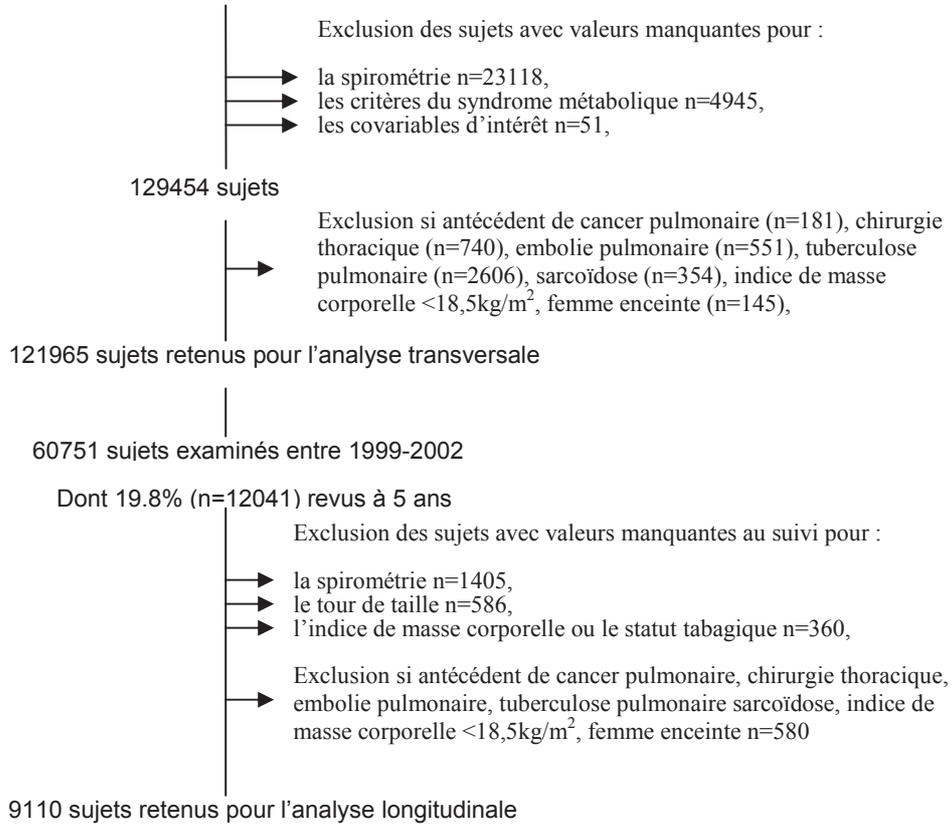
sur 129454 sujets. Les individus ayant un antécédent de cancer pulmonaire (n=181), de chirurgie thoracique (n=740), d'embolie pulmonaire (n=551), de tuberculose pulmonaire (n=2606), de sarcoïdose (n=354), et les femmes enceintes (n=145) ont été exclus de l'analyse. Les sujets ayant un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m² (n= 3301) ont également été exclus afin d'écartier les pathologies à l'origine de perte pondérale sévère. Au final, l'échantillon d'étude transversale était composé de 121965 sujets d'âge moyen 45,7 ans (min-max : 16-96 ans), dont 66,3% d'hommes (Figure 7). Comparativement aux sujets inclus, les sujets sans estimation de la fonction ventilatoire étaient en moyenne plus âgés, plus fréquemment des femmes, des non- ou ex-fumeurs, plus sédentaires, moins éduqués, et avec une fréquence moindre de syndrome métabolique et de pathologies respiratoires.

Sélection de l'échantillon d'étude longitudinale

L'analyse longitudinale a concerné la sous-population de sujets examinés une première fois au centre IPC entre 1999 et 2002 (n=60751 sur les 121965 préalablement inclus) et revus 5 ans plus tard (n=12041, soit 19,8%). Les sujets n'ayant pas bénéficié d'un suivi à 5 ans étaient en moyenne plus jeunes, plus fréquemment des femmes, fumeurs, sédentaires, avec des mesures de tour de taille plus petites, et des mesures spirométriques plus fréquemment altérées comparativement aux sujets suivis. Après exclusion des sujets ayant au suivi des valeurs manquantes pour la spirométrie (n=1405), la mesure du tour de taille (n=586), d'autres covariables d'intérêt (n=360), ainsi que des sujets ayant un antécédent de cancer pulmonaire, de chirurgie thoracique, de tuberculose pulmonaire, de sarcoïdose, et les femmes enceintes (n=580), l'analyse longitudinale a finalement inclus 9110 sujets d'âge moyen 49,6 ans dont 72% d'hommes.

Figure 7. Sélection de l'échantillon de sujets examinés au centre IPC, analyses transversale et longitudinale

157568 sujets examinés entre 1999 et 2006



2.1.2 L'étude de cohorte des 3 cités (3C)

L'étude des 3 Cités est une étude de cohorte multicentrique en population lancée en 1999 (259), en collaboration par l'U708 (A. Alpérovitch, C. Tzourio), l'U593 (J.F. Dartigues), l'U780 (P. Ducimetière), l'U744 (Ph. Amouyel), le CJF9702 (K. Ritchie) et l'UPRES 2127, LCR CEA 13 (B. Mazoyer). L'objectif principal de cette étude était l'évaluation du rôle des facteurs de risque, en particulier vasculaire, dans le développement de la démence. Entre 1999 et 2001, 9294 sujets (3649 hommes et 5645 femmes) âgés de 65 ans et plus non institutionnalisés et recrutés à partir des listes électorales de Bordeaux, Dijon et Montpellier ont été inclus. Vingt-quatre pour cent des personnes éligibles sélectionnées sur les listes électorales (n=34922) n'ont pas pu être contactées ; parmi les personnes sollicitées le taux de participation était de 37%. Le protocole de l'étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire du Kremlin-Bicêtre. Chaque participant a signé un consentement éclairé. A Bordeaux et Dijon, les participants étaient interrogés à domicile sur leurs antécédents médicaux puis dans un second temps ils étaient invités à compléter l'entretien par un examen médical dans les centres d'investigation clinique de l'étude. Les sujets dans l'incapacité ou bien refusant de se déplacer ont eu la seconde visite à domicile. A Montpellier, tous les participants ont passé au cours d'une demi-journée l'intégralité de l'entretien et l'examen médical dans un centre de recherche clinique hospitalier et seuls ceux refusant ou bien dans l'incapacité de se déplacer ont été examinés à domicile. L'entretien mené en face à face par des psychologues ou des infirmières entraînées et à l'aide d'un questionnaire standardisé permettait de recueillir des informations relatives, entre autres, au niveau socioculturel, à la consommation de tabac et d'alcool, aux antécédents personnels et à la consommation médicamenteuse. Les participants ont parallèlement complété un auto-questionnaire concernant leur mode de vie ainsi que leurs antécédents familiaux. Le suivi a

consisté en un questionnaire postal ou par téléphone à 2 et 4 ans. La sélection de l'échantillon d'étude est présentée Figure 8.

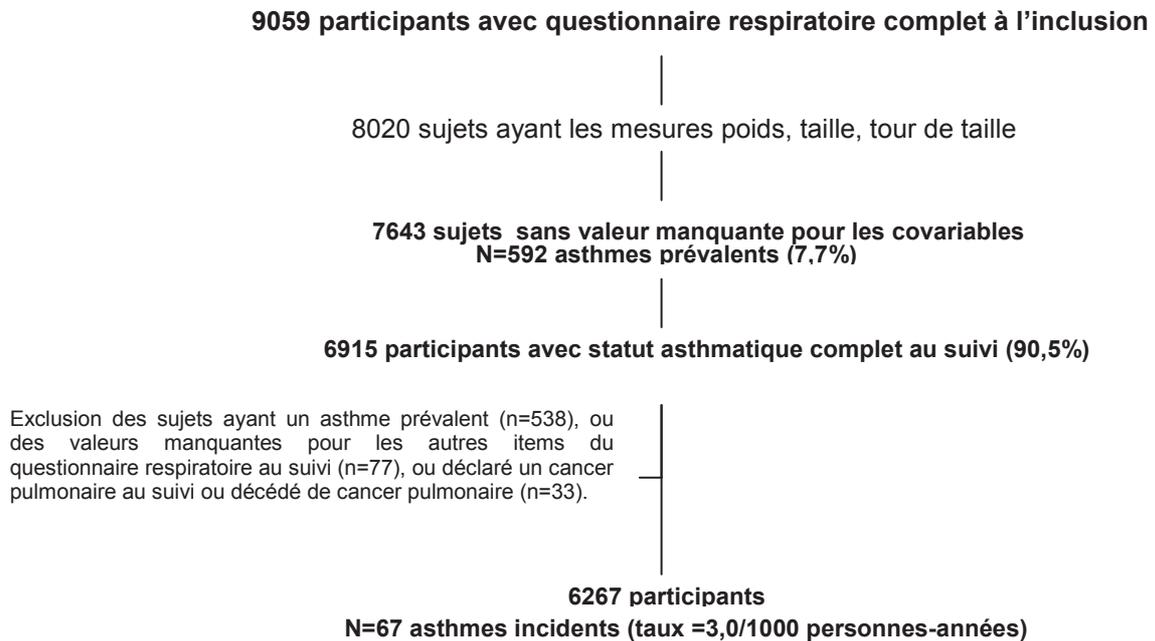
Sélection de l'échantillon d'étude transversale

A l'inclusion, parmi les 9059 participants ayant complété le questionnaire sur la santé respiratoire, 88,5% (n=8020) ont bénéficié de mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille). Les sujets ayant un antécédent de cancer pulmonaire (n=2), des valeurs manquantes pour les covariables d'intérêt (n=375) ont été exclus laissant au final 7643 participants dont 592 (7,7%) asthmatiques.

Sélection de l'échantillon d'étude longitudinale

L'étude longitudinale a concerné les sujets ayant participé au suivi à 2 ans (S1, 11,8%), à 4 ans (S2, 1,7%) ou aux deux (S1 et S2, 86,5%). Sur les 7643 sujets initialement inclus, 90,5% (n=6915) d'entre eux ont répondu au questionnaire de suivi. Après exclusion des sujets ayant un asthme prévalent (n=538), des valeurs manquantes pour les covariables d'intérêt (n=77), les sujets atteints ou décédés de cancer pulmonaire au suivi (n=33), l'échantillon d'étude longitudinale reposait sur 6267 participants, 67 d'entre eux ayant déclaré un asthme au suivi. Les sujets perdus de vue (n=728) étaient en moyenne plus âgés, plus fréquemment des hommes, fumeurs ou ex-fumeurs, anciens consommateurs d'alcool, ayant des antécédents de bronchite chronique, cardiovasculaires, ou ayant une incapacité fonctionnelle, comparativement aux sujets suivis. Aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne la fréquence d'obésité globale ou abdominale.

Figure 8. Sélection de l'échantillon d'étude 3C, analyses transversale et longitudinale



2.2 Variables à l'étude

2.2.1 Centre IPC

Au centre IPC, l'examen de santé a consisté en un bilan pluridisciplinaire standardisé. Les données concernant le statut socioéconomique, le mode de vie, les antécédents médicaux, et les prises médicamenteuses, ont été enregistrées par auto-questionnaire.

Des symptômes de bronchite chronique étaient définis par la déclaration d'une toux ou de crachats quotidien(s) pendant 3 mois consécutifs chaque année depuis au moins deux ans. L'asthme était défini par une réponse positive à la question « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? ».

Un antécédent cardiovasculaire était défini par une réponse positive à une des questions suivantes « Avez-vous eu de l'angine de poitrine ? Ou un infarctus du myocarde ? Ou un

accident vasculaire cérébral ? Ou une chirurgie cardiaque ? Ou une maladie des artères ? ». L'activité physique de loisir a été définie par la réponse à la question : « Dans le cadre de vos loisirs, pratiquez-vous un sport de façon régulière (tennis, natation, etc...) : jamais, 1 à 2 fois par semaine, ou plus de 3 fois par semaine ».

Mesures biologiques et anthropométriques

Une glycémie supérieure ou égale à 126 mg/dL et/ou la prise d'un traitement antidiabétique définissait le diabète. Le tour de taille (cm) a été mesuré en position debout par une infirmière entraînée à l'aide d'un mètre-ruban en plastique non extensible à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque supérieure sur la ligne médio-axillaire. L'indice de masse corporelle (IMC, kg/m^2) a été mesuré à partir de la taille (m) et du poids (kg) et classé comme suit : normal ($<25 \text{ kg/m}^2$), surpoids (25-29,9) ou obésité globale (≥ 30). La pression artérielle a été mesurée au bras droit en position couchée après dix minutes de repos, la moyenne de trois mesures a été prise en compte. Les analyses biologiques du bilan standard ont été effectuées à jeun, par méthode enzymatique (automate Hitachi 917) ou colorimétrique (ABX, Pentra 120).

Définitions du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique a été défini selon les critères de l'American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (92) et de l'International Federation of Diabetes (IDF) (93). La définition de l'AHA/NHLBI (92) repose sur l'association d'au moins 3 des 5 critères suivants : obésité abdominale, tour de taille $\geq 102/88$ cm (H/F); triglycéridémie ≥ 150 mg/dL ou prise d'un traitement hypolipémiant ; HDL cholestérol $< 40/50$ mg/dL H/F ou prise d'un traitement hypolipémiant ; glycémie ≥ 100 mg/dL ou prise d'un traitement antidiabétique ; pression artérielle systolique (PAS) ≥ 130 mmHg ou pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 85 mmHg ou prise d'un traitement

antihypertenseur. L'International Diabetes Federation (IDF) définit le syndrome métabolique (93) par l'association d'une obésité abdominale, tour de taille $\geq 94/80$ cm H/F et au moins 2 des 4 autres critères tels que définis par l'AHA/NHLBI.

Tests spirométriques

- *Méthode de mesure*

Les mesures de fonction ventilatoire, la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), ont été réalisées à l'aide du spiromètre modèle ST200, Fukuda Sangyo Co., Tokyo, Japon comme précédemment décrit (61). Le sujet était en position assise, le dos droit sans flexion ni hyper-extension du cou, un pince-nez posé, et en veillant à l'absence de fuite d'air entre la bouche et l'embout buccal.

- *Valeurs retenues*

Afin de répondre aux critères de qualité de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society (13) plusieurs manœuvres d'expiration forcée ont été réalisées pour obtenir au minimum 3 mesures acceptables. Les résultats étaient considérés reproductibles si la seconde mesure la plus élevée était dans les 5% de valeurs maximales théoriques attendues. Comme recommandé, la CVF la plus élevée et le VEMS le plus élevé ont été relevés, même s'ils ne provenaient pas de la même courbe volume-temps, après avoir examiné l'ensemble des courbes utilisables. La corrélation moyenne entre la CVF et le VEMS était de $r=0,93$ ($P<0,001$) et $r=0,94$ ($P<0,001$), respectivement à l'inclusion et au suivi. Le rapport entre le VEMS et la CVF (VEMS/CVF) a été calculé.

- *Equations de prédiction de valeurs spirométriques*

Les volumes théoriques attendus pour chaque sujet selon son sexe, son âge et sa taille ont été estimés à l'aide d'équations de prédiction développées de façon interne à partir d'un échantillon de sujets « sains » (Tableau 12). Parmi les sujets ayant bénéficié d'une spirométrie (n=121965), seuls les individus non fumeurs, sans symptômes respiratoires actuels, et sans antécédent respiratoire ou cardiovasculaire ont été retenus pour développer ces équations (n=39896, 61,6% d'hommes), le Tableau 13 section Résultats présente leurs principales caractéristiques. Les volumes théoriques attendus ont été estimés en régressant la CVF, le VEMS et le rapport VEMS/CVF sur l'âge et la taille en stratifiant sur la classe d'âge (<30, 30-44,9, 45-64,9, ≥65 ans) et par sexe. Des termes linéaires et quadratiques pour l'âge et la taille ont été testés, le meilleur ajustement des modèles étant obtenu en introduisant des termes linéaires pour ces deux variables. Le Tableau 12 section Résultats résume les coefficients ainsi obtenus appliqués par la suite à l'ensemble de l'échantillon d'étude. La valeur normale minimale pour un sujet donné a été définie comme la valeur correspondant au 5^{ème} percentile de la distribution normale des valeurs prédites, c'est-à-dire la limite inférieure de la normale (LIN). Cette valeur limite inférieure est obtenue en soustrayant la valeur $1.64 \times \text{RSD}$ (déviations standard résiduelle) à la valeur prédite moyenne estimée.

- *Définition des syndromes ventilatoires*

L'altération de la fonction ventilatoire a été définie comme un VEMS, ou une CVF, ou un rapport VEMS/CVF inférieur(e) à la LIN. Selon les critères définis par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) (14), des phénotypes ventilatoires ont également été déterminés. Le syndrome restrictif était défini par l'association d'une CVF inférieure à la LIN et d'un rapport VEMS/CVF supérieur ou égal à la LIN. Le syndrome obstructif était défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la LIN. Une variable catégorielle

en 3 classes a ainsi été construite : phénotype ventilatoire normal (référence), trouble ventilatoire obstructif, trouble ventilatoire restrictif. Selon une adaptation des recommandations du Global Obstructive Lung Disease (20) et sur la base du ratio entre le VEMS observé sur le VEMS prédit, la sévérité du syndrome obstructif a été classée comme suit : léger $\text{ratio} \geq 80\%$, modéré ($60 \leq \text{ratio} < 80\%$), sévère à très sévère ($\text{ratio} < 60\%$). Les méthodes de mesure des paramètres du syndrome métabolique et de la fonction ventilatoire étaient les mêmes à l'inclusion et au suivi.

2.2.2 Cohorte 3C

Questionnaire « symptômes respiratoires »

Les participants ont été invités à répondre, à l'inclusion et au suivi, à un questionnaire respiratoire identique au questionnaire postal de l'étude européenne sur la santé respiratoire ECRHS I (175). Les questions suivantes étaient posées : « Avez-vous déjà eu de l'asthme ? », « Si oui, cela a-t-il été confirmé par un médecin ? », « Si oui, avez-vous eu une crise d'asthme dans les douze derniers mois ? », « A quel âge avez-vous eu votre première crise ? », « Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque dans les douze derniers mois ? », « Avez-vous été réveillé par une crise d'essoufflement à un moment quelconque dans les douze derniers mois ? », « Toussez-vous habituellement en hiver ? », « Si oui, tousez-vous comme cela presque tous les jours pendant trois mois de suite chaque année ? », « Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine en hiver ? », « Si oui, crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant trois mois de suite chaque année ? ». Une question portait également sur l'essoufflement : « Etes-vous habituellement essoufflé : très rarement ou jamais, pour des efforts importants (ex. : monter plusieurs étages), pour des efforts mineurs, pour les activités de la vie courante, au repos ? ».

Définitions de l'asthme

Le statut asthmatique était défini par la déclaration d'un antécédent d'asthme diagnostiqué par un médecin. La présence d'au moins 1 des 3 critères suivants définissait un asthme « actuel » : (i) crise d'asthme dans l'année précédente, (ii) réveil par une crise d'essoufflement dans l'année précédente, (iii) prise actuelle d'un traitement antiasthmatique. En l'absence de ces critères l'asthme était considéré comme « ancien ».(260) L'âge de la première crise permettait de distinguer l'asthme d'apparition précoce ($\text{âge} < 21$ ans) de l'asthme d'apparition tardive ($\text{âge} \geq 21$ ans), comme précédemment défini (261). Les symptômes d'asthme étaient définis par la présence d'au moins un des critères suivants dans l'année précédente : sifflements dans la poitrine ou réveil par une crise d'essoufflement. Les symptômes de bronchite chronique étaient définis par la présence de toux et/ou de crachats presque de tous les jours pendant 3 mois consécutifs chaque année (262). Un asthme 'incident' a été défini par la déclaration d'un asthme actuel lors du suivi chez un sujet non asthmatique à l'inclusion.

Autres données du questionnaire (rhinite, dyspnée, autonomie fonctionnelle)

Au suivi uniquement, les participants étaient questionnés sur l'existence d'allergies nasales (rhume des foins) dans l'année précédente ; une réponse positive définissant la rhinite allergique. La dyspnée a été évaluée selon la New-York Heart Association (NYHA) (263) puis classée en 2 catégories : « pas de dyspnée ou dyspnée pour des efforts importants » versus « dyspnée pour des activités de la vie courante ou au repos ». L'autonomie fonctionnelle a été évaluée par l'échelle de Rosow et Breslau (264). La nécessité d'une aide pour au moins une des activités suivantes : gros travail domestique, marcher entre 500m et 1km, marcher et descendre un escalier de 2 étages, définissait la dépendance. L'existence d'antécédents cardiovasculaires était retenue devant la survenue antérieure d'un angor

hospitalisé, d'une dilatation et/ou d'un pontage coronarien(s), d'un infarctus du myocarde, d'une intervention chirurgicale pour artériopathie des membres inférieurs, ou d'un accident vasculaire cérébral hospitalisé.

Données anthropométriques et métaboliques

Au cours de la première visite étaient mesurés, le poids (kg), la taille (m), le tour de taille (cm, selon les mêmes modalités qu'au centre IPC), les pressions artérielles systolique et diastolique (mmHg), et un prélèvement biologique sanguin était réalisé permettant la détermination de la glycémie, des taux de cholestérol total, LDL (formule de Friedewald) et HDL cholestérols, de triglycérides. A Montpellier, le poids et la taille étaient déclarés par les participants. Selon leur indice de masse corporelle les sujets étaient considérés comme ayant une corpulence normale ($<25 \text{ kg/m}^2$), un surpoids (25-29,9) ou une obésité globale (≥ 30). Le tour de taille a été classé selon des catégories sexe-spécifiques (119) : normal ($<94/80$, H/F), surpoids abdominal (94-101,9/80-87,9), et obésité abdominale ($\geq 102/88$). La pression artérielle a été mesurée à deux reprises au bras droit en position assise après 5 minutes de repos à l'aide d'un tensiomètre digital (OMRON M4 ; modèle HEM-722C, OMRON Matsusaka Corp.). La moyenne des deux mesures a été retenue dans l'analyse. Le syndrome métabolique a été défini selon les critères de l'AHA/NHLBI(92).

2.3 Analyse statistique

Les échantillons d'étude ont été décrits à l'aide de statistiques descriptives : moyennes et écarts-types pour les variables continues, et les effectifs accompagnés des pourcentages correspondants pour les variables en classe. Les comparaisons de moyennes ont été réalisées par test t de Student et par analyse de covariance pour les moyennes ajustées. Les

pourcentages ont été comparés par test du χ^2 , le seuil de significativité p étant obtenu par régression logistique lorsqu'un ajustement était réalisé. La relation entre les variables expliquées et les variables explicatives a été étudiée d'abord de manière univariée, des analyses multivariées ont ensuite été réalisées à l'aide de modèles d'ajustement de complexité croissante. Certaines variables continues ont été introduites dans les modèles en variables catégorielles en utilisant des points de coupure tels que définis selon les référentiels retenus. Des tests de tendance ont été réalisés en créant des variables quantitatives. Les variables catégorielles ont été transformées en variables indicatrices. Des modèles de régression linéaire multiple ont été développés pour la prédiction des valeurs spirométriques de référence, et pour l'analyse du déclin du VEMS (moyenne \pm écart-type). Les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide de modèles de régression logistique. Les risques relatifs (RR) ont été obtenus par modèle de Cox. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée par l'introduction d'un terme d'interaction entre le délai de suivi et chacun des paramètres ainsi que par la réalisation de graphiques Log [-Log S(t)]. Tous les tests étaient bilatéraux pour un risque de première espèce de 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

2.3.1 Fonction ventilatoire et facteurs de risque cardiométabolique – Centre IPC

2.3.1.1 Analyse transversale

Les facteurs connus comme étant associés à la fonction ventilatoire et liés conditionnellement au syndrome métabolique (au seuil de 5%) ont été retenus dans les modèles multivariés. Des termes d'interaction entre le syndrome métabolique et certaines covariables (âge, sexe, statut tabagique, IMC) ont été testés. Des analyses stratifiées ont permis l'étude de la relation entre

le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire chez les sujets non diabétiques, sans antécédent respiratoire ou cardiovasculaire. Les associations différentielles entre les variables du syndrome métabolique et la fonction ventilatoire ont été testées à l'aide d'une analyse en composantes principales. Ce type d'analyse permet de réduire un nombre de variables observées fortement corrélées entre elles à des composantes principales qui sont des combinaisons linéaires non corrélées des variables pondérées. Le nombre de composantes obtenues est égal au nombre de variables observées. Les composantes sont classées par ordre décroissant selon leur proportion de variance totale des données expliquée (« eigenvalue » ou valeur propre). Le choix des composantes à retenir repose sur plusieurs critères :

- une « eigenvalue » supérieure à 1 (critère de Kaiser, 1960),
- le « scree test » ou test du coude (Cattell, 1966), le graphique des valeurs propres est observé et seules les valeurs situées à gauche du point d'inflexion sont conservées,
- la proportion de variance expliquée par chaque composante (5-10%),
- la proportion cumulative de variance expliquée (70-80%),
- la signification de chaque composante.

Afin de rendre plus facile l'interprétation de chaque composante, une rotation orthogonale (varimax) a été réalisée. La rotation est une transformation linéaire, les poids de chacune des variables pouvant être interprétés comme des corrélations avec chaque composante. Seules les variables partageant au moins 15% de variance avec une composante, correspondant à un poids égal à 0,40, ont été retenues dans l'interprétation de cette composante. A partir de nos données, trois composantes ont été identifiées : « lipides » (HDL cholestérol <40/50 mg/dL ou traitement spécifique, et triglycérides \geq 150 mg/dL ou hypolipémiant), « hyperglycémie-hypertension artérielle » (glycémie > 100 mg/dL ou antidiabétique et PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg ou antihypertenseur), et « obésité abdominale » (tour de taille \geq 102/88 cm H/F). Chacune des composantes, obtenues en sommant les variables pondérées, a par la suite

été introduite dans le modèle de régression logistique en tant que variable continue. Toutes les analyses ont été conduites au sein de l'échantillon total et par sexe.

2.3.1.2 Analyse longitudinale

Le recul moyen était de $5,9 \pm 0,5$ ans (min-max : 5-7). L'analyse longitudinale de la fonction ventilatoire a concerné le VEMS. Le déclin du VEMS, en ml/année, représente la différence entre la valeur initiale et celle obtenue au suivi, divisé par la durée de suivi. Afin de contrôler le biais de régression vers la moyenne, les modèles ont systématiquement été ajustés sur la valeur initiale. Le changement de tour de taille au suivi a été estimé par les résidus de la régression de la différence des mesures entre les 2 visites sur la mesure initiale. Les résidus, valeurs du changement de tour de taille ajustées sur la valeur initiale, ont par la suite été transformés en variable catégorielle selon des tertiles sexe-spécifiques. Les valeurs seuil retenues pour définir les tertiles étaient -0,39 et 0,40 chez les hommes, et -0,45 et 0,40 chez les femmes. Les tertiles ont été nommés comme suit : 'diminution' (tertile 1, référence), 'stable' (tertile 2), et 'augmentation' (tertile 3). La corrélation entre le tour de taille à la première visite et au suivi était de $r=0,79$, $p<0,0001$. L'IMC et le changement d'IMC entre les 2 visites ont été définis comme suit : non-obèse aux deux visites ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), obèse aux deux visites ($IMC \geq 30$), non-obèse/obèse, obèse/non-obèse. Afin de prendre en compte la modification du comportement au suivi, le statut tabagique a été défini ainsi : non-fumeur, ex-fumeur et fumeur aux deux visites, fumeur/ex-fumeur, ex-fumeur/fumeur, fumeur entre les 2 visites seulement. Cette dernière catégorie concernant très peu de sujets ($n=238$), ceux-ci ont été regroupés avec les non-fumeurs. L'effet des variables explicatives sur le déclin moyen annuel au suivi a été analysé par modélisation linéaire multiple. Seules les covariables connues comme étant des déterminants de la fonction ventilatoire et significativement liées au déclin au seuil de 5% dans les modèles univariés ont été retenues dans le modèle final. Les

covariables étaient le sexe, et les données à t0 concernant l'âge, le VEMS, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique de loisir, le niveau d'études, et la triglycéridémie (après transformation log-linéaire). L'effet du changement du tour de taille sur le déclin du VEMS a été analysé en incluant les tertiles sexe-spécifiques dans les modèles de régression linéaire multiple. Aucune interaction n'ayant été retrouvée entre le changement du tour de taille et le sexe sur le déclin du VEMS, les analyses ont été conduites au sein de l'échantillon total. Des modèles additionnels substituant les valeurs à t0 par le changement de statut tabagique et le changement de classe d'IMC au suivi ont été développés. Des termes d'interaction entre le changement du tour de taille et l'IMC, le statut tabagique, ou l'activité physique ont été testés dans des modèles séparés. Des analyses stratifiées sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'IMC, les antécédents de diabète, cardiovasculaires, ou respiratoires, ont également été réalisées.

2.3.2 Asthme et obésité abdominale – Cohorte 3C

2.3.2.1 Analyse transversale

Les variables liées significativement, au seuil de 20%, à la fois au tour de taille (selon des catégories sexe-spécifiques) et à l'asthme ont été retenues dans l'analyse multivariée. Des termes d'interaction ont été testés entre le tour de taille et certaines covariables (sexe, statut tabagique, IMC, antécédent cardiovasculaire). Des analyses restreintes aux sujets non fumeurs, sans antécédent respiratoire, ou sans dyspnée ont également été conduites. A l'inclusion, comme au suivi, les analyses ont été réalisées dans l'ensemble de la cohorte et par sexe.

2.3.2.2 Analyse longitudinale

Les taux d'incidence d'asthme ont été estimés par le rapport entre le nombre de cas d'asthme déclaré au suivi et le nombre de personnes-années. Le temps de participation de chaque sujet a été estimé par le délai entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles. Les sujets perdus de vue après l'inclusion (sans suivi S1 et S2) ont été exclus de l'analyse. La date des dernières nouvelles était la date de première déclaration d'asthme au suivi (S1 ou S2). En l'absence d'asthme, la date des dernières nouvelles était la date du dernier suivi, et si le sujet était décédé elle correspondait à la date de décès. Les covariables d'ajustement incluses dans le modèle de Cox étaient celles prises en compte dans l'analyse transversale ainsi que le statut vis-à-vis de la rhinite allergique au suivi. Des termes d'interaction entre le tour de taille et certaines covariables (sexe, IMC, statut tabagique, antécédent cardiovasculaire, rhinite allergique) ont été testés dans des modèles séparés.

3 Résultats

3.1 Résultats : Fonction ventilatoire et facteurs de risque cardiométabolique, centre IPC

3.1.1 Estimation de la fonction ventilatoire

3.1.1.1 Equations de référence internes des valeurs spirométriques

A la date où ce travail de recherche a été réalisé, aucune équation de prédiction des valeurs spirométriques n'étant recommandée en Europe par l'ERS (14), des équations internes à la population du centre IPC ont été développées à partir d'un sous-groupe de sujets « sains » (Tableau 12). La fiabilité des estimations du VEMS et de la CVF ainsi obtenues a été analysée par comparaison avec celles issues d'équations développées par Kuster et al.(265) à partir d'un échantillon de 8684 adultes européens non-fumeurs âgés de 18 à 80 ans à l'aide de graphiques de Bland et Altman (266) et de coefficients de corrélation intra-classe (ICCs). La fiabilité observée était satisfaisante avec des $ICCs \geq 0,95$ pour les deux paramètres et dans les deux sexes. Comme le montrent les graphiques (Figure 9), des différences s'observaient cependant particulièrement chez les hommes, les estimations moyennes du VEMS et de la CVF obtenues par les équations internes étant inférieures à celles issues des équations de Kuster et al.(265) Les écarts des distributions d'âge et de taille chez les hommes observés entre les deux populations pourraient expliquer ces différences (Tableau 13). En effet, comparativement à la population étudiée par Kuster et al.(265), au centre IPC les hommes examinés étaient en moyenne de plus petite taille ($176,3 \pm 7,4$, min-max : 140-200 cm versus $174,6 \pm 7,1$, min-max : 130-206 cm, respectivement) et présentaient une plus faible proportion de sujets de moins de 30 ans (21,1% versus 10,1%, respectivement). Ces observations ont conforté le recours aux équations de prédiction internes, et ce d'autant que des résultats

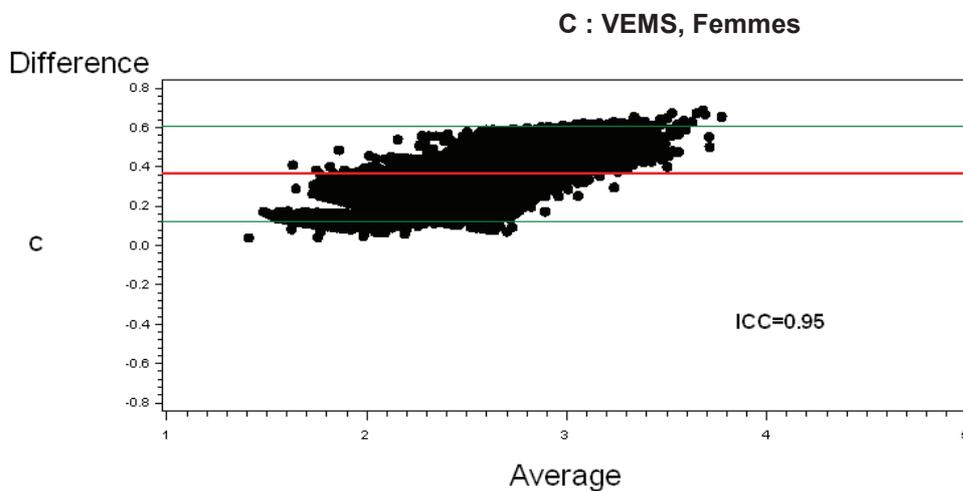
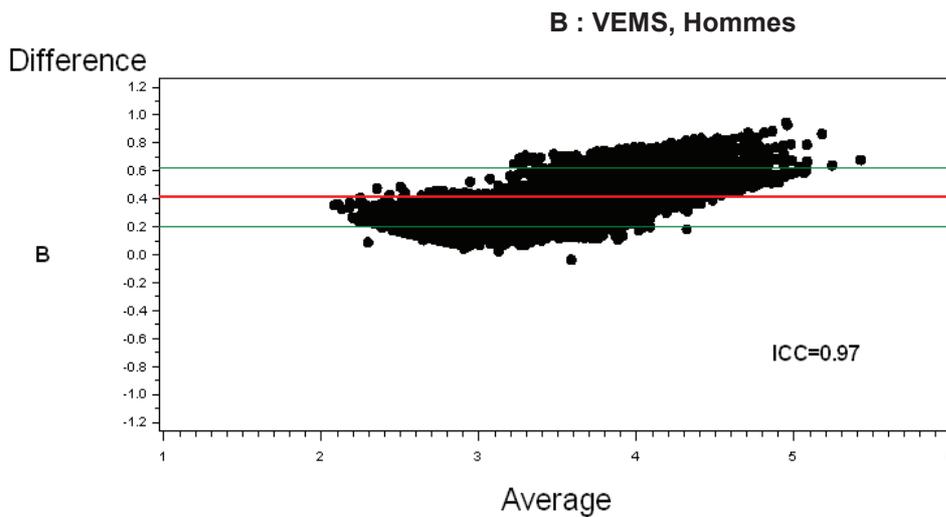
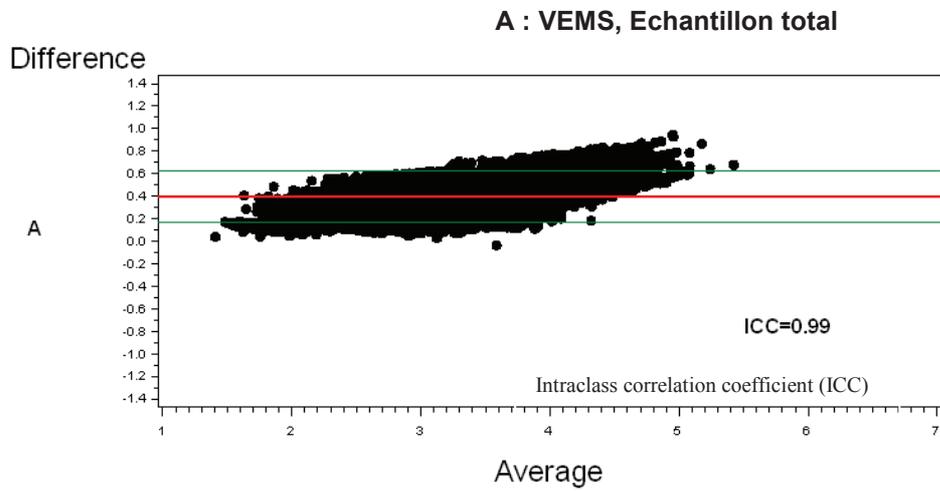
comparables étaient retrouvés concernant la relation entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire en utilisant les équations de Kuster et al. (265)

Tableau 12 : Equations de prédiction internes sexe et âge-spécifiques des valeurs de VEMS, CVF, rapport VEMS/CVF et de leur limite inférieure de la normale (LIN) respective (5^{ème} percentile)

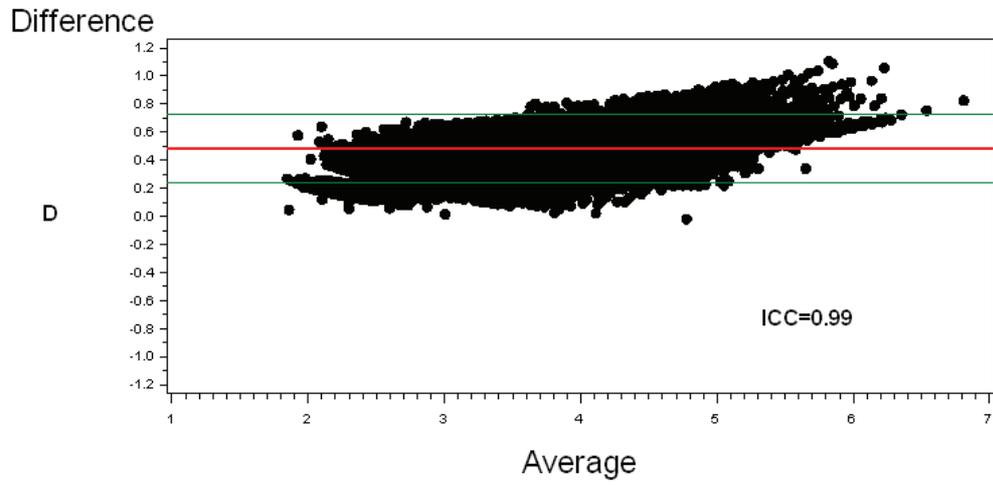
Femmes		
	Valeur prédite	LIN : valeur prédite moyenne -1,645*RSD†
Age, année		
<30		
VEMS (L)	= - 3,099+0,011*âge+0,034*taille	-0,702415
CVF (L)	= - 4,106+0,021*âge+0,041*taille	-0,81263
VEMS/CVF (%)	= 99,243-0,243*âge-0,043*taille	-11,723915
30-44,9		
VEMS (L)	= - 2,488-0,013*âge+0,034*taille	-0,699125
CVF (L)	= - 4,015-0,010*âge+0,046*taille	-0,853755
VEMS/CVF (%)	= 109,995-0,162*âge-0,125*taille	-11,92296
45-64,9		
VEMS (L)	= - 2,089-0,015*âge+0,032*taille	-0,616875
CVF (L)	= - 3,666-0,014*âge+0,045*taille	-0,764925
VEMS/CVF (%)	= 112,401-0,152*âge-0,145*taille	-11,878545
≥ 65		
VEMS (L)	= - 0,398-0,024*âge+0,025*taille	-0,551075
CVF (L)	= - 1,529-0,026*âge+0,036*taille	-0,68432
VEMS/CVF (%)	= 114,238-0,171*âge-0,148*taille	-12,46252
Hommes		
	Valeur prédite	LIN : valeur prédite moyenne - 1,645*RSD†
Age, année		
<30		
VEMS (L)	= - 4,379+0,015*âge+0,044*taille	-1,00674
CVF (L)	= - 6,481+0,033*âge+0,057*taille	-1,212365
VEMS/CVF (%)	= 108,982-0,293*âge-0,095*taille	-11,799585
30-44,9		
VEMS (L)	= - 3,547-0,016*âge+0,044*taille	-0,91791
CVF (L)	= - 6,021-0,011*âge+0,062*taille	-1,10873
VEMS/CVF (%)	= 113,793-0,146*âge-0,147*taille	-11,338985
45-64,9		
VEMS (L)	= - 3,219-0,019*âge+0,043*taille	-0,880075
CVF (L)	= - 5,547-0,017*âge+0,061*taille	-1,080765
VEMS/CVF (%)	= 113,146-0,131*âge-0,146*taille	-11,59067
≥ 65		
VEMS (L)	= - 2,690-0,022*âge+0,041*taille	-0,840595
CVF (L)	= - 4,889-0,019*âge+0,057*taille	-1,021545
VEMS/CVF (%)	= 112,009-0,245*âge-0,001*taille	-12,40659

† Déviation standard résiduelle (RSD).

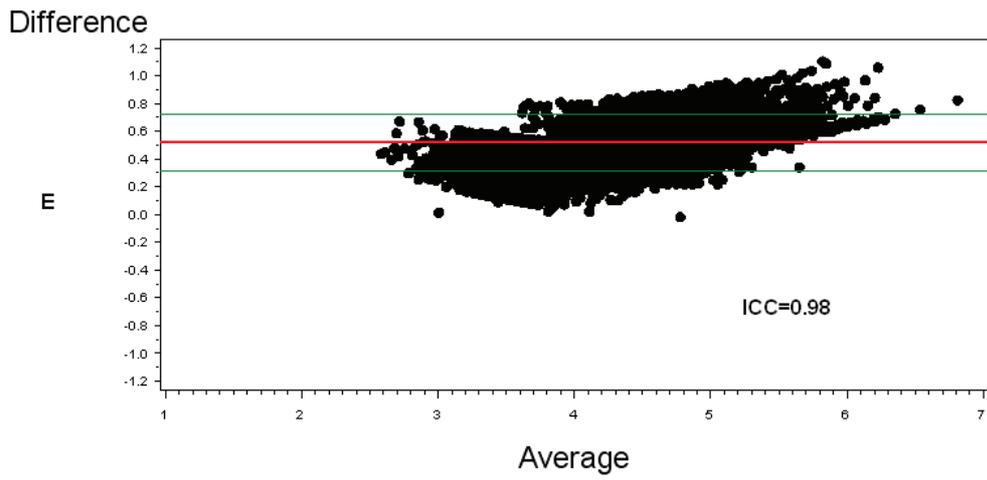
Figure 9. Différences des mesures de VEMS (L) et de CVF (L) (en ordonnée) en fonction de la moyenne des mesures (en abscisse) estimées par les équations de référence internes et celles de Kuster et al (265) dans l'échantillon total et par sexe



D : CVF, Echantillon total



E : CVF, Hommes



F : CVF, Femmes

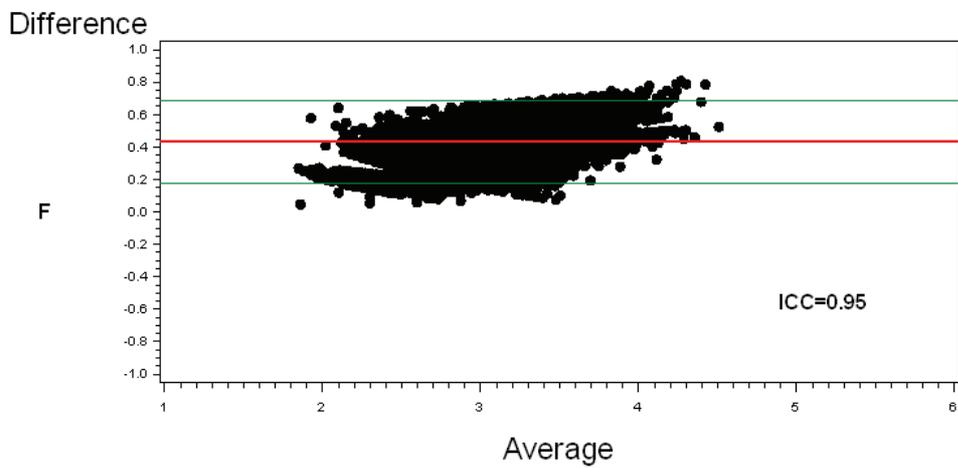


Tableau 13 : Distributions d'âge et de taille du sous-échantillon de sujets « sains » ayant permis la modélisation d'équations de prédiction internes des valeurs spirométriques et de la population d'étude de Kuster et al.(265)

	Sous-échantillon, centre IPC	Population d'étude de Kuster et al.
Hommes	n=24592	n=3512
Taille, cm	174,6±7,1*	176,3±7,4
Age, année	44,6±11,5	47,3±18,2
Age, année, %		
<30	10,1	21,1
30-44,9	40,2	-
45-64,9	45,5	-
≥65	4,2	-
Femmes	n=15304	n=5172
Taille, cm	161,1±6,5	163,3±6,8
Age, année	46,0±13,9	52,9±17,5
Age, année, %		
<30	16,0	12,1
30-44,9	24,4	-
45-64,9	47,6	-
≥65	9,0	-

*Moyenne±écart-type.

3.1.2 Analyses transversales : fonction ventilatoire et syndrome métabolique

Le Tableau 14 résume les principales caractéristiques de l'échantillon de sujets examinés au centre IPC entre 1999 et 2002, et leur comparaison selon le sexe. Les hommes étaient plus éduqués, moins sédentaires, mais présentaient des prévalences plus élevées de consommation de tabac et d'alcool, de diabète, d'antécédents cardiovasculaires, de symptômes de bronchite chronique et d'altération de la fonction ventilatoire comparativement aux femmes. La prévalence du syndrome métabolique selon la définition de l'AHA/NHLBI était de 15% en population totale, et significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (16,8% versus 11,4%, $P < 0,001$). Les femmes avaient des fréquences plus élevées d'obésité abdominale et de HDL-cholestérol bas (ou traitement pour hypercholestérolémie), alors que les hommes présentaient plus fréquemment une hypertriglycémie (ou traitement spécifique), une hypertension artérielle (ou traitement antihypertenseur), et une hyperglycémie (ou traitement antidiabétique).

Tableau 14 : Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude, et selon le sexe

	Echantillon total	Femmes	Hommes
	n=121965	n=41135	n=80830
Age, année	45,7±12,3†	45,8± 13,7	45,7± 11,5
Sexe F, %	33,7		
Niveau d'études, %			
sans diplôme	12,4	13,6	11,8
CAP, BEPC, brevet des collèges	23,7	25,1	23,0
BAC, BTS	18,4	21,9	16,6
BAC +2	11,4	12,7	10,8
> BAC+2	34,1	26,7	37,9
Statut tabagique, %			
non fumeur	47,0	59,7	40,5
ex-fumeur	21,3	13,8	25,0
fumeur	31,8	26,5	34,5
Consommation tabagique, paquet-année			
> 20 paquets-années, %	13,0	7,3	15,9
Consommation d'alcool, g/j, %			
0	48,7	63,8	40,8
≤ 2	34,4	30,6	36,5
≤ 4	12,1	4,6	16,0
> 4	4,8	1,1	6,7
Activité physique de loisir, fois/semaine, %			
jamais	57,1	62	54,6
1-2	36,3	32,4	38,3
≥3	6,6	5,6	7,0
IMC, kg/m ²	25,1±3,9	24,3± 4,4	25,5± 3,5
IMC, kg/m ² , %			
normal	54,0	65,7	48,1
surpoids	35,5	23,4	41,6
obèse	10,5	10,9	10,3
Tour de taille, cm	85,0±12,0	76,9± 10,8	89,2± 10,3
PAS, mmHg	130,1±18,0	126,1± 18,9	132,1± 17,1
PAD, mmHg	77,5±11,6	74,8± 11,2	78,8± 11,5
LDL cholestérol, mg/dL	131,5±36,6	123,4±35,6	135,6±36,3
HDL cholestérol, mg/dL	60,5±16,3	68,8± 17,0	56,3± 14,2
Triglycérides, mg/dL	100,1±61,7	82,2± 41,7	109,3± 67,9
Glycémie à jeun, mg/dL	96,2±16,0	92,1± 13,7	98,3± 16,7
Antécédents cardiovasculaires, %	3,2	3,0	3,3
Diabète, %	2,6	1,7	3,1
Hypolipémiant, %	5,2	5,3	5,1
Antihypertenseur, %	5,6	7,1	4,8
Antidiabétique, %	1,0	1,0	1,0
Syndrome métabolique‡, %	15,0	11,4	16,8
Tour de taille ≥102/88 § cm	13,1	15,7	11,7
HDL cholestérol <40/50§ mg/dL ou traitement	14,5	16,2	13,6
Triglycérides ≥ 150mg/dL ou traitement	18,2	10,7	21,9
PAS≥130/PAD≥85mmHg ou antihypertenseur	48,7	39,4	53,5
Glycémie ≥ 100 mg/dL ou antidiabétique	29,5	17,1	35,9
Asthme, %	9,4	10	9,1
Symptômes de bronchite chronique, %	13,1	11,3	13,9
VEMS, L	3,1±0,8	2,4± 0,5	3,4± 0,7
VEMS<LIN, %	6,0	5,5	6,2
CVF, L	3,8±1,0	2,9± 0,6	4,2± 0,8
CVF< LIN, %	5,0	4,8	5,1
VEMS/CVF, %	81,3±7,8	81,9± 7,8	81,0± 7,8
VEMS/CVF<LIN, %	6,5	5,8	6,9

†Moyenne±écart-type. ‡ Selon la définition du AHA/NHLBI. § Chez l'homme et la femme, respectivement.

Le Tableau 15 résume les associations univariées entre le syndrome métabolique et les principales covariables d'intérêt dans l'échantillon total. Comme attendu, les sujets présentant un syndrome métabolique étaient en moyenne plus âgés, moins éduqués, plus fréquemment des hommes, consommateurs de tabac et d'alcool, sédentaires, et déclaraient plus souvent des antécédents cardiovasculaires et de diabète comparativement aux sujets sans syndrome métabolique. Le syndrome métabolique était associé à une plus grande fréquence de symptômes de bronchite chronique mais à une moindre prévalence d'asthme. Des résultats similaires étaient retrouvés chez les hommes et chez les femmes.

Tableau 15 : Syndrome métabolique et principales covariables d'intérêt, échantillon total

	Syndrome métabolique†	
	non <i>n</i> =103666	oui <i>n</i> =18299
Age, année	44,4± 12,1*	53,2± 10,7
Sexe F, %	35,1	25,7
Niveau d'études, %		
sans diplôme	11,3	19,0
CAP, BEPC, brevet des collèges	22,7	30,1
BAC, BTS	18,6	16,9
BAC +2	11,8	9,0
> BAC+2	35,6	25,0
Statut tabagique, %		
non fumeur	47,9	41,4
ex-fumeur	19,7	29,9
fumeur	32,3	28,7
Consommation d'alcool, g/j, %		
0	50,1	40,9
≤ 2	34,5	34,3
≤ 4	11,2	16,8
> 4	4,2	8,0
Activité physique de loisir, fois/semaine, %		
jamais	55,1	69,3
1-2	37,9	26,9
≥3	7,0	3,8
IMC, kg/m ²	24,4± 3,4	28,9± 4,3
Tour de taille, cm	82,9± 10,7	97,4± 11,4
PAS, mmHg	127,5± 16,9	144,7± 17,2
PAD, mmHg	76,0± 11,0	85,9± 10,9
LDL cholestérol, mg/dL	129,5±36,1	142,8±37,3
HDL cholestérol, mg/dL	62,0± 16,0	52,0± 15,3
Triglycérides, mg/dL	89,0± 44,7	163,2± 96,7
Glycémie, mg/dL	94,0± 11,9	108,5± 27,1
Antécédents cardiovasculaires, %	2,7	6,0
Diabète, %	1,1	11,3
Asthme, %	9,6	8,7
Symptômes de bronchite chronique, %	12,8	14,8
CVF, L	3,8± 1,0	3,6± 1,0
VEMS, L	3,1± 0,8	2,9± 0,8
VEMS/CVF, %	81,4± 7,8	80,6± 7,8

† Selon la définition de l'AHA/NHLBI. *Moyenne±écart-type. *P* <0,001 pour l'ensemble des comparaisons entre les 2 groupes, obtenu par t-test et test du χ^2 pour les variables continues et catégorielles, respectivement.

Les Tableaux 16, 17 et 18 présentent les associations univariées entre la fonction ventilatoire, $VEMS \geq$ ou $<LIN$ et $CVF \geq$ ou $<LIN$, et les principales variables d'intérêt dans l'échantillon total (Tableau 16), et respectivement chez les femmes (Tableau 17) et chez les hommes (Tableau 18). Les sujets présentant une altération de la fonction ventilatoire étaient en moyenne plus âgés, plus fréquemment des hommes, moins éduqués, sédentaires, fumeurs, diabétiques, et avaient plus souvent déclaré des antécédents cardiovasculaires, de l'asthme, et des symptômes de bronchite chronique. L'IMC moyen des sujets ayant un $VEMS$ ou une $CVF < LIN$ était significativement plus élevé que celui des sujets ayant une fonction ventilatoire normale. Une relation en « U » était retrouvée entre l'altération de la fonction ventilatoire et la consommation d'alcool. La prévalence du syndrome métabolique ainsi que celle de chacune de ses composantes, en particulier l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle, était significativement plus élevée chez les sujets ayant une altération de la fonction ventilatoire (Tableau 16). Des résultats similaires étaient retrouvés dans les 2 sexes. Cependant, une plus forte proportion de non fumeurs était retrouvée chez les sujets ayant une CVF altérée, particulièrement chez les femmes, comparativement aux sujets ayant une CVF normale (Tableau 17). L'association en « U » entre la consommation d'alcool et l'altération de la fonction ventilatoire était plus marquée chez les hommes (Tableau 18).

Tableau 16 : Fonction ventilatoire et principales variables d'intérêt, échantillon total

	VEMS		CVF	
	≥ LIN	<LIN	≥ LIN	<LIN
	n=114650	n=7315	n=115844	n=6121
Age, année	45,6±12,3†	47,9±12,1	45,6±12,3	47,3±12,2
Sexe F, %	33,9	31,1	33,8	32,2
Niveau d'études, %				
sans diplôme	11,3	28,3	11,4	30,9
CAP, BEPC, brevet des collèges	23,4	27,5	23,6	25,8
BAC, BTS	18,6	14,4	18,6	13,9
BAC +2	11,6	8,6	11,6	8,2
> BAC+2	35,0	21,3	34,8	21,2
Activité physique de loisir, fois/semaine, %				
aucune	56,0	72,1	56,3	72,4
1-2	37,3	22,9	37,0	22,5
≥3	6,7	5,0	6,7	5,1
Statut tabagique, %				
non fumeur	47,7	47,7	47,4	53,6
ex-fumeur	21,9	16,5	21,9	16,2
fumeur ≤20 cig./j	26,4	27,4	19,6	16,1
fumeur >20 cig./j	4,0	8,4	11,2	14,1
Consommation d'alcool, g/j, %				
jamais	48,0	59,2	48,1	59,8
≤ 2	35,2	22,9	35,0	24,6
≤ 4	12,1	11,4	12,2	10,0
>4	4,7	6,5	4,7	5,6
IMC, kg/m ²	25,0±3,8	26,0±4,5	25,0±3,8	26,3±4,6
Tour de taille, cm	84,8±11,9	89,0±12,8	84,8±11,9	89,6±13,0
PAS, mmHg	129,7±17,8	135,3±19,8	129,8±17,8	135,6±19,8
PAD, mmHg	77,3±11,5	80,6±12,3	77,3±11,5	80,7±12,3
LDL cholestérol, mg/dL	131,5±36,5	130,2±37,3	131,5±36,5	130,1±37,8
HDL cholestérol, mg/dL	60,7±16,3	58,2±16,6	60,7±16,3	57,9±16,6
Triglycérides, mg/dL	99,6±61,2	108,6±67,8	99,6±61,2	109,8±69,1
Glycémie, mg/dL	96,0±15,5	98,8±22,7	96,0±15,5	99,4±24,2
Diabète, %	2,4	6,0	2,4	6,6
Syndrome métabolique‡, %	14,5	23,2	14,5	24,7
tour de taille ≥102/88 § cm	12,4	23,2	12,4	25,7
HDL cholestérol <40/50§ mg/dL ou traitement	14,2	18,8	14,3	19,4
triglycérides ≥ 150mg/dL ou traitement	17,9	22,3	17,9	23,2
PAS≥130/PAD≥85mmHg ou traitement	48,0	60,7	48,1	61,3
glycémie ≥ 100 mg/dL ou traitement	29,2	34,6	29,2	35,2
Antécédents cardiovasculaires, %	3,1	5,2	3,1	5,2
Asthme, %	9,0	15,8	9,4	10,8
Symptômes de bronchite chronique, %	12,7	19,3	12,9	16,4
VEMS, L	3,1±0,8	2,0±0,5	3,1±0,8	2,2±0,6
CVF, L	3,8±1,0	2,8±0,8	3,8±0,9	2,6±0,7
VEMS/CVF, %	81,7±7,3	74,5±11,7	81,1±7,7	84,1±9,7

†Moyenne±écart-type. ‡ Selon la définition du AHA/NHLBI. § Chez l'homme et la femme, respectivement.
P <0.01 pour l'ensemble des comparaisons des groupes VEMS<LIN versus ≥LIN et CVF<LIN versus ≥LIN, obtenu par t-test et test du χ^2 pour les variables continues et catégorielles, respectivement.

Tableau 17 : Fonction ventilatoire et principales variables d'intérêt, femmes

	VEMS		P*	CVF		P*
	≥ LIN	<LIN		≥ LIN	<LIN	
	n=38863	n=2272		n=39167	n=1968	
Age, années	45,6±13,7†	47,9±13,5		45,6±12,3	47,3±12,2	
Niveau d'études, %						
sans diplôme	12,6	28,6		12,5	34,3	
CAP, BEPC, brevet des collèges	25,0	30,0		25,0	28,4	
BAC, BTS	22,1	17,4		22,2	16,2	
BAC +2	13,0	9,0		13,0	7,0	
> BAC+2	27,4	15,0		27,3	14,0	
Activité physique de loisir, fois/semaine, %						
aucune	61,1	76,5		61,2	78,2	
1-2	33,2	19,5		33,1	17,2	
≥3	5,7	4,0		5,7	4,6	
Statut tabagique, %						
non fumeur	59,6	68,4		59,4	74,5	
ex-fumeur	14,3	7,9		14,2	7,5	
fumeur≤20 cig./j	23,6	19,1		23,8	14,7	
fumeur>20 cig./j	2,5	4,6		2,6	3,3	
Consommation d'alcool, g/j, %						
jamais	63,2	72,7		63,3	73,1	
≤ 2	31,2	21,9		31,0	22,7	
≤ 4	4,6	4,2		4,7	3,1	
>4	1,0	1,2		1,0	1,2	
IMC, kg/m ²	24,2±4,3	26,1±5,2		24,2±4,3	26,5±5,3	
Tour de taille, cm	76,6±10,6	82,5±12,4		76,6±10,5	83,6±12,7	
PAS, mmHg	125,7±18,7	132,8±21,1		125,7±18,8	133,4±21,2	
PAD, mmHg	74,6±11,1	78,3±11,9		74,6±11,1	78,4±12,1	
LDL cholestérol, mg/dL	123,3±35,6	124,6±36,7	n.s.	123,4±35,6	124,3±36,9	n.s.
HDL cholestérol, mg/dL	69,0±17,0	66,2±17,5		69,0±17,0	65,9±17,4	
Triglycérides, mg/dL	81,8±41,1	89,0±50,2		81,8±41,1	90,5±52,4	
Glycémie, mg/dL	96,0±15,5	98,8±22,7		92,0±13,1	95,5±22,6	
Diabète, %	1,5	4,4		1,5	5,1	
Syndrome métabolique‡, %	10,9	19,9		10,9	22,4	
Tour de taille ≥88 cm	14,7	32,0		14,6	35,9	
HDL cholestérol <50 mg/dL ou traitement	15,9	22,2		15,9	22,8	
Triglycérides ≥ 150mg/dL ou traitement	10,6	13,7		10,5	15,4	
PAS≥130/PAD≥85mmHg ou traitement	38,5	54,8		38,6	55,7	
Glycémie ≥ 100 mg/dL ou traitement	16,8	22,0		16,8	23,6	
Antécédents cardiovasculaires, %	2,9	4,5		2,9	5,0	
Asthme, %	9,6	17,0		9,9	12,9	
Symptômes de bronchite chronique, %	11,1	16,2		11,2	14,0	
VEMS, L	2,5±0,5	1,6±0,3		2,4±0,5	1,7±0,4	
CVF, L	3,0±0,6	2,1±0,5		3,0±0,6	2,0±0,4	
VEMS/CVF, %	82,3±7,4	76,0±11,7		81,8±7,7	85,4±8,8	

†Moyenne±écart-type. ‡ Selon la définition du AHA/NHLBI. P* <0.01 pour l'ensemble des autres comparaisons, obtenu par t-test et test du χ^2 pour les variables continues et catégorielles, respectivement.

Tableau 18 : Fonction ventilatoire et principales variables d'intérêt, hommes

	VEMS		P*	CVF		P*
	≥ LIN	<LIN		≥ LIN	<LIN	
	n=75787	n=5043		n=76677	n=4153	
Age, années	45,5±11,5 †	47,9±11,4		45,6±11,5	47,0±11,5	
Niveau d'études,%						
sans diplôme	10,6	28,1		10,8	29,4	
CAP, BEPC, brevet des collèges	22,7	26,4		22,9	24,6	
BAC, BTS	16,9	13,1		16,8	12,8	
BAC +2	10,9	8,4		10,9	8,6	
> BAC+2	38,9	24,0		38,6	24,5	
Activité physique de loisir, fois/semaine,%						
aucune	53,5	70,1		53,8	69,8	
1-2	39,3	24,4		39,1	24,9	
≥3	7,2	5,5		7,1	5,3	
Statut tabagique, %						
non fumeur	41,5	38,3		41,2	43,5	
ex-fumeur	25,9	20,4		25,8	20,4	
fumeur≤20 cig./j	27,8	31,2		28,0	28,4	
fumeur>20 cig./j	4,8	10,1		5,0	7,7	
Consommation d'alcool, g/j, %						
jamais	40,0	52,8		40,1	53,3	
≤ 2	37,4	23,4		37,1	25,6	
≤ 4	16,0	14,8		16,1	13,3	
>4	6,6	9,0		6,7	7,8	
IMC, kg/m ²	25,5±3,5	26,0±4,1		25,5±3,5	26,2±4,2	
Tour de taille, cm	89,0±10,2	91,8±11,9		89,0±10,2	92,4±12,1	
PAS, mmHg	131,8±17,0	136,4±19,1		131,8±17,0	136,6±19,1	
PAD, mmHg	78,6±11,5	81,7±12,3		78,7±11,5	81,8±12,3	
LDL cholestérol, mg/dL	135,8±36,2	132,7±37,4		135,7±36,2	132,9±37,9	
HDL cholestérol, mg/dL	56,4±14,1	54,6±14,8		56,4±14,2	54,2±14,7	
Triglycérides, mg/dL	108,7±67,5	117,5±75,6		108,7±67,5	119,0±74,0	
Glycémie, mg/dL	98,1±16,2	100,8±23,5		98,1±16,2	101,2±24,7	
Diabète, %	2,8	6,7		2,9	7,3	
Syndrome métabolique‡, %	16,3	24,7		16,3	25,8	
Tour de taille ≥102 cm	11,2	19,3		11,2	20,9	
HDL cholestérol <40mg/dL ou traitement	13,4	17,3		13,4	17,3	
Triglycérides ≥ 150mg/dL ou traitement	21,7	26,1		21,7	26,8	
PAS≥130/PAD≥85mmHg ou traitement	52,8	63,4		52,9	63,9	
Glycémie ≥ 100 mg/dL ou traitement	35,6	40,3		35,6	40,7	
Antécédents cardiovasculaires, %	3,1	5,5		3,2	5,3	
Asthme, %	8,7	15,3		9,1	9,8	n.s.
Symptômes de bronchite chronique, %	13,5	20,7		13,7	17,6	
VEMS, L	3,5±0,7	2,3±0,5		3,5±0,7	2,4±0,6	
CVF, L	4,3±0,8	3,1±0,7		4,3±0,8	2,9±0,6	
VEMS/CVF, %	81,4±7,2	73,9±11,7		80,8±7,6	83,5±10,1	

†Moyenne±écart-type. ‡ Selon la définition du AHA/NHLBI. P* <0.01 pour l'ensemble des autres comparaisons, obtenu par t-test et test du χ^2 pour les variables continues et catégorielles, respectivement.

Le Tableau 19 présente le risque de fonction ventilatoire altérée (VEMS<LIN ou CVF<LIN) associé au syndrome métabolique dans l'échantillon total et après stratification sur certaines covariables d'intérêt.

Après ajustement sur l'âge et le sexe, le syndrome métabolique était associé à un risque significativement augmenté d'altération du VEMS (OR [IC95%]=1,60 [1,51-1,70]) et de la CVF (OR=1,84 [1,73-1,96]). L'association persistait dans le modèle ajusté également sur le niveau d'études, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'IMC, l'activité physique de loisir, et les antécédents cardiovasculaires (ORa=1,28 [1,20-1,37] et ORa=1,41 [1,31-1,51], pour le VEMS et la CVF, respectivement). La substitution de la définition du syndrome métabolique par celle de l'IDF(93) donnait des résultats identiques (ORa=1,30 [1,22-1,40] et ORa=1,46 [1,36-1,57], pour le VEMS et la CVF, respectivement). Des résultats comparables s'observaient chez les femmes et chez les hommes (Tableau 19).

La relation entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire était modifiée par le statut tabagique (P interaction<0,001), la relation étant plus forte comparativement aux non fumeurs chez les ex-fumeurs (ORa=1,36 [1,17-1,57] et ORa=1,54 [1,32-1,80], pour le VEMS et la CVF respectivement) et les fumeurs (ORa=1,52 [1,36-1,70] et ORa=1,56 [1,38-1,77], pour le VEMS et la CVF, respectivement). Aucune interaction n'était retrouvée entre l'IMC et le syndrome métabolique, le risque de fonction ventilatoire altérée associé au syndrome métabolique étant le même chez les sujets de corpulence normale, en surpoids ou avec une obésité globale. L'effet du statut tabagique ou de l'IMC sur la relation entre le syndrome métabolique et l'altération de la fonction ventilatoire était le même chez les femmes et chez les hommes (Tableau 20).

L'association entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire persistait lorsque l'analyse était restreinte aux sujets sans diabète, sans antécédents cardiovasculaires, et sans

asthme ou symptômes de bronchite chronique, similairement dans l'échantillon total et par sexe (Tableaux 19, 20).

Tableau 19 : Association entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire, dans l'échantillon total et après stratification sur certaines covariables d'intérêt

	n	Fonction ventilatoire		
		>=LIN (référence) OR [IC 95%]*	VEMS<LIN OR [IC 95%]	CVF<LIN OR [IC 95%]
Syndrome métabolique				
Echantillon total	121965			
Modèle ajusté sur l'âge et le sexe		1	1,60 [1,51-1,70]	1,84 [1,73-1,96]
Modèle multivarié†		1	1,28 [1,20-1,37]	1,41 [1,31-1,51]
Age, années†				
<45	55219	1	1,22 [1,06-1,41]	1,38 [1,19-1,59]
45-64,9	59007	1	1,34 [1,23-1,46]	1,45 [1,32-1,58]
≥65	7739	1	1,14 [0,95-1,37]	1,22 [1,01-1,49]
Statut tabagique,†				
Non fumeur	57260	1	1,08 [0,98-1,20]	1,27 [1,14-1,41]
Ex-fumeur	25921	1	1,36 [1,17-1,57]	1,54 [1,32-1,80]
Fumeur	38784	1	1,52 [1,36-1,70]	1,56 [1,38-1,77]
IMC, kg/m²,†				
<25	65896	1	1,27 [1,10-1,46]	1,34 [1,14-1,57]
25-29,9	43276	1	1,31 [1,19-1,44]	1,44 [1,30-1,59]
≥30	12793	1	1,17 [1,03-1,33]	1,27 [1,11-1,45]
Sans diabète†	118771	1	1,23 [1,15-1,32]	1,33 [1,24-1,44]
Sans asthme ni symptômes de bronchite chronique†	96489	1	1,28 [1,19-1,39]	1,42 [1,31-1,54]
Sans antécédents cardiovasculaires†	118086	1	1,30 [1,21-1,39]	1,42 [1,32-1,53]

*Odd Ratio (OR), Intervalle de confiance (IC) à 95%. †Ajustement quand applicable sur l'âge, le sexe, l'IMC kg/m², l'activité physique de loisir (aucune, 1-2, ≥3 fois/semaine), le statut tabagique (non fumeur, ex-fumeur, fumeur), la consommation d'alcool (jamais, ≤2, ≤4, >4 g/j), le niveau d'études (sans diplôme, CAP-BEPC-brevet des collèges, BAC-BTS, BAC+2, >BAC+2) et les antécédents cardiovasculaires (oui/non).

Tableau 20 : Association entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire, selon le sexe et après stratification sur certaines covariables d'intérêt

	n	Fonction ventilatoire		
		>=LLN OR [IC 95%]*	FEV1<LLN OR [IC 95%]*	VC<LLN OR [IC 95%]*
Syndrome métabolique				
<u>Femmes</u>				
	41135			
Modèle ajusté sur l'âge		1	1,87 [1,66-2,09]	2,24 [1,99-2,52]
Modèle multivarié†		1	1,18 [1,04-1,34]	1,31 [1,15-1,50]
Age, années†				
<45	18301	1	1,03 [0,75-1,41]	1,20 [0,87-1,66]
45-64,9	19212	1	1,35 [1,14-1,59]	1,42 [1,19-1,68]
≥65	3622	1	1,04 [0,79-1,37]	1,13 [0,85-1,50]
Statut tabagique,†				
Non fumeur	24544	1	1,14 [0,98-1,33]	1,28 [1,10-1,49]
Ex-Fumeur	5682	1	1,22 [0,80-1,86]	1,50 [0,95-2,36]
Fumeur	10909	1	1,44 [1,09-1,90]	1,58 [1,13-2,21]
IMC, kg/m²,†				
<25	27018	1	1,11 [0,84-1,47]	1,17 [0,85-1,60]
25-29,9	9642	1	1,34 [1,10-1,64]	1,48 [1,20-1,82]
≥30	4475	1	1,09 [0,88-1,34]	1,17 [0,95-1,44]
Sans diabète†	40433	1	1,10 [0,96-1,26]	1,23 [1,07-1,42]
Sans asthme ni symptômes de bronchite chronique†	33042	1	1,21 [1,04-1,41]	1,38 [1,19-1,61]
Sans antécédents cardiovasculaires†	39892	1	1,21 [1,06-1,38]	1,33 [1,16-1,52]
<u>Hommes</u>				
	80830			
Modèle ajusté sur l'âge		1	1,52 [1,41-1,62]	1,71 [1,58-1,84]
Modèle multivarié		1	1,34 [1,24-1,45]	1,47 [1,35-1,60]
Age, années†				
<45	36918	1	1,31 [1,12-1,54]	1,45 [1,23-1,71]
45-64,9	39795	1	1,36 [1,23-1,49]	1,48 [1,33-1,64]
≥65	4117	1	1,20 [0,94-1,54]	1,33 [1,01-1,75]
Statut tabagique,†				
Non fumeur	32716	1	1,05 [0,91-1,21]	1,29 [1,12-1,48]
Ex-fumeur	20239	1	1,38 [1,18-1,61]	1,55 [1,31-1,83]
Fumeur	27875	1	1,55 [1,38-1,75]	1,56 [1,36-1,78]
IMC, kg/m²,†				
<25	38878	1	1,34 [1,14-1,58]	1,42 [1,18-1,71]
25-29,9	33634	1	1,30 [1,17-1,45]	1,42 [1,26-1,60]
≥30	8318	1	1,23 [1,04-1,45]	1,34 [1,13-1,60]
Sans diabète†	78338	1	1,31 [1,21-1,42]	1,40 [1,28-1,53]
Sans asthme ni symptômes de bronchite chronique†	63447	1	1,34 [1,22-1,47]	1,46 [1,32-1,61]
Sans antécédents cardiovasculaires†	78194	1	1,36 [1,25-1,47]	1,49 [1,36-1,62]

*Odd Ratio (OR), Intervalle de confiance (IC) à 95%. †Ajustement quand applicable sur l'âge, l'IMC l'activité physique de loisir, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'études et les antécédents cardiovasculaires.

Le Tableau 21 présente les principaux facteurs obtenus, et leurs poids factoriels, après analyse en composantes principales avec rotation varimax des paramètres du syndrome métabolique. Trois facteurs ont été identifiés : le facteur « lipides » incluant HDL-cholestérol bas (ou traitement spécifique) et hypertriglycéridémie (ou traitement spécifique), le facteur « glycémie-pression artérielle », incluant une hyperglycémie (ou traitement spécifique) et une hypertension artérielle (ou traitement spécifique), et enfin le facteur « obésité abdominale », incluant un tour de taille $\geq 102/88$ cm chez l'homme et la femme respectivement. Aucun des paramètres du syndrome n'était corrélé avec plus d'un facteur. La proportion de variance totale expliquée par ces trois facteurs était de 74%. Pour chacun des facteurs un score a été obtenu en sommant le ou les paramètres du syndrome multipliés par leur poids factoriel. Ces scores ont été introduits dans les modèles de régression logistique en tant que variables continues.

Tableau 21 : Facteurs et poids factoriels obtenus par analyse des composantes du syndrome métabolique en population totale

Variable	Facteur 1 : "Lipides"	Facteur 2 : "Glycémie - Pression artérielle"	Facteur 3 : "Obésité abdominale"
Tour de taille $\geq 102/88^*$ cm	-0,04	-0,18	0,90
HDL cholestérol $< 40/50^*$ mg/dL ou traitement spécifique	0,64†	-0,15	-0,06
Triglycérides ≥ 150 mg/dL ou traitement spécifique	0,56	0,09	-0,06
PAS ≥ 130 /PAD ≥ 85 mmHg or traitement spécifique	-0,12	0,44	0,36
Glycémie ≥ 100 mg/dL ou traitement spécifique	0,00	0,81	-0,24
Eigenvalue	1,73	1,09	0,85
% variance totale	0,35	0,22	0,17
% variance cumulée	0,35	0,57	0,74

*Chez l'homme et la femme, respectivement. † Poids factoriels $\geq 0,40$.

Les Tableaux 22, 23 et 24 présentent l'association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire dans l'échantillon total (Tableau 22), chez les femmes (Tableau 23) et chez les hommes (Tableau 24). Les trois facteurs étaient indépendamment associés à l'altération de la fonction ventilatoire, et de façon similaire chez les femmes et les hommes. Dans les 2 sexes, un risque doublé de fonction ventilatoire altérée était associé au facteur obésité abdominale indépendamment entre autres du statut tabagique et de l'IMC. La relation entre l'obésité abdominale et la fonction ventilatoire n'était pas modifiée par le statut tabagique (ORa =1,64 [1,46-1,85] ; ORa=1,73 [1,44-2,07] ; ORa=2,06 [1,78-2,38] pour le VEMS, et ORa=1,93 [1,71-2,17] ; ORa=2,19 [1,80-2,66] ; ORa=2,00 [1,70-2,35] pour la CVF, chez les non-fumeurs, ex-fumeurs et fumeurs respectivement dans l'échantillon total). L'obésité abdominale était le principal facteur associé à l'altération de la fonction ventilatoire dans chaque classe d'IMC (ORa=2,93 [2,03-4,24] ; ORa=1,83 [1,64-2,04] ; ORa=1,53 [1,29-1,81] pour le VEMS et ORa=3,23 [2,18-4,80] ; ORa=2,06 [1,83-2,31] ; ORa=1,61 [1,34-1,93] pour la CVF chez les sujets d'IMC normal, en surpoids, et obèses, respectivement dans l'échantillon total).

Tableau 22 : Association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire dans l'échantillon total

	Fonction ventilatoire		
	≥LIN OR [IC 95%]*	VEMS<LIN OR [IC 95%]	CVF<LIN OR [IC 95%]
Modèle ajusté sur l'âge et le sexe			
"Lipides"	1	1,23 [1,15-1,30]	1,29 [1,21-1,38]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,24 [1,18-1,31]	1,34 [1,26-1,42]
"Obésité abdominale"	1	2,06 [1,94-2,18]	2,38 [2,24-2,53]
Modèle multivarié†			
"Lipides"	1	1,10 [1,03-1,17]	1,17 [1,09-1,25]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,23 [1,16-1,30]	1,31 [1,23-1,40]
"Obésité abdominale"	1	1,94 [1,80-2,09]	2,11 [1,95-2,29]

*Odd Ratio (OR), intervalle de confiance (IC) à 95%. †Ajusté sur les 3 facteurs et l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique de loisir, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'études et les antécédents cardiovasculaires

Tableau 23 : Association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire chez les femmes

	Fonction ventilatoire		
	≥LIN OR [IC 95%]*	VEMS<LIN OR [IC 95%]	CVF<LIN OR [IC 95%]
Modèle ajusté sur l'âge			
"Lipides"	1	1,22 [1,09-1,37]	1,31 [1,17-1,48]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,30 [1,16-1,45]	1,39 [1,23-1,56]
"Obésité abdominale"	1	2,71 [2,47-2,98]	3,17 [2,87-3,50]
Modèle multivarié†			
"Lipides"	1	1,07 [0,96-1,20]	1,15 [1,02-1,30]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,21 [1,09-1,36]	1,27 [1,13-1,43]
"Obésité abdominale"	1	2,13 [1,87-2,44]	2,27 [1,97-2,61]

*Odd Ratio (OR), intervalle de confiance (IC) à 95%. †Ajusté sur les 3 facteurs et l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique de loisir, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'études et les antécédents cardiovasculaires.

Tableau 24 : Association entre les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et la fonction ventilatoire chez les hommes

	Fonction ventilatoire		
	≥LIN OR [IC 95%]*	VEMS<LIN OR [IC 95%]	CVF<LIN OR [IC 95%]
Modèle ajusté sur l'âge			
"Lipides"	1	1,22 [1,13-1,31]	1,27 [1,18-1,38]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,21 [1,14-1,29]	1,31 [1,22-1,40]
"Obésité abdominale"	1	1,77 [1,65-1,90]	2,02 [1,87-2,18]
Modèle multivarié†			
"Lipides"	1	1,12 [1,04-1,21]	1,19 [1,09-1,29]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,24 [1,16-1,32]	1,33 [1,24-1,43]
"Obésité abdominale"	1	1,88 [1,72-2,06]	2,06 [1,86-2,27]

*Odd Ratio (OR), intervalle de confiance (IC) à 95%. †Ajusté sur les 3 facteurs et l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique de loisir, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'études et les antécédents cardiovasculaires.

Le Tableau 25 présente l'association entre le syndrome métabolique, les facteurs obtenus par analyse en composantes principales et les phénotypes ventilatoires (trouble ventilatoire obstructif et trouble ventilatoire restrictif) dans l'échantillon total et par sexe. Le syndrome métabolique et les 3 facteurs, l'obésité abdominale essentiellement, étaient indépendamment associés au risque de trouble ventilatoire restrictif dans les deux sexes. Seul le facteur obésité abdominale était indépendamment associé au risque de trouble ventilatoire obstructif. La sévérité du trouble ventilatoire obstructif était cependant associée au facteur « glucose-pression artérielle » (ORa=0,85 [0,79-0,91] ; ORa=1,05 [0,96-1,15], ORa=1,45 [1,23-1,72] pour le trouble obstructif léger, modéré, sévère à très sévère respectivement), et principalement au facteur obésité abdominale (ORa=0,85 [0,76-0,95] ; ORa=1,29 [1,13-1,46] ; ORa=2,46 [1,96-3,08] pour le trouble obstructif léger, modéré, sévère à très sévère respectivement). Des résultats comparables étaient retrouvés dans les deux sexes.

Tableau 25 : Association entre le syndrome métabolique, ses facteurs, et les phénotypes ventilatoires (syndrome obstructif, syndrome restrictif), dans l'échantillon total et par sexe

	Normal	Obstructif	Restrictif
	OR	OR [IC 95%]*	OR [IC 95%]
<u>Echantillon total</u>			
Modèle ajusté sur l'âge et le sexe †			
Syndrome métabolique	1	0,88 [0,82-0,94]	1,83 [1,71-1,95]
"Lipides"	1	0,95 [0,90-1,02]	1,30 [1,21-1,39]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	0,93 [0,88-0,98]	1,32 [1,24-1,40]
"Obésité abdominale"	1	0,91 [0,85-0,97]	2,38 [2,23-2,53]
Modèle multivarié ‡			
Syndrome métabolique	1	0,94 [0,88-1,02]	1,40 [1,31-1,51]
"Lipides"	1	0,96 [0,89-1,02]	1,18 [1,10-1,26]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	0,96 [0,91-1,02]	1,29 [1,21-1,38]
"Obésité abdominale"	1	1,13 [1,04-1,22]	2,13 [1,96-2,32]
<u>Femmes</u>			
Modèle ajusté sur l'âge †			
Syndrome métabolique	1	0,89 [0,77-1,03]	2,27 [2,01-2,57]
"Lipides"	1	0,96 [0,85-1,09]	1,31 [1,17-1,48]
"Glycémie-Pression artérielle "	1	1,01 [0,90-1,13]	1,38 [1,22-1,56]
"Obésité abdominale"	1	0,99 [0,89-1,11]	3,26 [2,94-3,61]
Modèle multivarié ‡			
Syndrome métabolique	1	0,92 [0,79-1,08]	1,33 [1,16-1,52]
"Lipides"	1	0,94 [0,83-1,07]	1,15 [1,01-1,30]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	1,03 [0,92-1,16]	1,27 [1,12-1,44]
"Obésité abdominale"	1	1,19 [1,03-1,38]	2,37 [2,05-2,74]
<u>Hommes</u>			
Modèle ajusté sur l'âge et le sexe †			
Syndrome métabolique	1	0,87 [0,81-0,94]	1,68 [1,55-1,82]
"Lipides"	1	0,95 [0,88-1,02]	1,28 [1,18-1,39]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	0,91 [0,86-0,96]	1,28 [1,19-1,38]
"Obésité abdominale"	1	0,88 [0,81-0,95]	1,96 [1,81-2,13]
Modèle multivarié ‡			
Syndrome métabolique	1	0,96 [0,88-1,04]	1,46 [1,34-1,60]
"Lipides"	1	0,96 [0,89-1,04]	1,20 [1,10-1,31]
"Glycémie-Pression artérielle"	1	0,95 [0,89-1,01]	1,31 [1,21-1,41]
"Obésité abdominale"	1	1,11 [1,01-1,22]	2,03 [1,83-2,26]

*Odd Ratio (OR), intervalle de confiance (IC) à 95%. †Ajusté sur le syndrome métabolique ou sur les 3 facteurs et l'âge, le sexe. ‡ Ajusté sur le syndrome métabolique ou sur les 3 facteurs et l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique de loisir, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le niveau d'études et les antécédents cardiovasculaires.

3.1.3 Analyses longitudinales : déclin de la fonction ventilatoire et adiposité abdominale

La relation entre le déclin moyen annuel du VEMS (ml/an) et ses déterminants potentiels est présentée en Tableau 26. Comme attendu l'âge était positivement et linéairement associé au déclin du VEMS, les hommes avaient un déclin plus marqué que les femmes, et les fumeurs avaient un déclin plus élevé que les ex-fumeurs et non fumeurs. Une association inverse était retrouvée entre le déclin du VEMS et le niveau d'études, ainsi qu'avec l'activité physique de loisir, et une relation en « J » s'observait avec la consommation d'alcool. L'asthme était positivement et fortement associé au déclin du VEMS. Une corrélation négative était observée entre les log-triglycérides et le déclin du VEMS ($r=-0,02$; $p=0,05$), aucune corrélation significative n'étant retrouvée avec les autres lipides plasmatiques ni avec la glycémie. Le déclin du VEMS était associé à la présence à t0 d'une obésité globale mais pas à l'obésité abdominale. La prise en compte du changement de classe d'IMC au suivi faisait observer un déclin accéléré chez les sujets restés ou devenus obèses et un déclin atténué chez les sujets restés ou devenus non-obèses. De façon similaire, comparativement aux sujets restés non fumeurs, un déclin accéléré du VEMS était retrouvé chez les sujets fumeurs, redevenus ou devenus fumeurs au suivi. Comparativement aux sujets non diabétiques, les sujets diabétiques à t0 et ceux devenus diabétiques au suivi avaient un déclin du VEMS significativement plus élevé.

Tableau 26 : Déclin annuel moyen du VEMS entre t0 et le suivi à 5 ans selon les principales caractéristiques de l'échantillon d'étude longitudinale

	Déclin annuel moyen du VEMS (mL/an)*		P
	n	m±sd**	
Age, années			<0,001
<45	2692	-5,6±1,2	
45-64,9	5813	-37,7±0,75	
≥65	605	-63,7±2,4	
Sexe,			<0,001
femmes	2567	-21,8± 0,9	
hommes	6543	-33,1± 0,7	
Niveau d'études,			<0,001
sans diplôme	830	-37,6±2,0	
CAP, BEPC, brevet des collèges	2488	-31,6±1,1	
BAC, BTS	1612	-30,6±1,4	
BAC +2	953	-27,0±1,8	
> BAC+2	3140	-27,1±1,0	
Statut tabagique,			<0,001
non-fumeur	4183	-28,7±0,9	
ex-fumeur	2338	-28,0±1,2	
fumeur	2589	-33,7±1,1	
Consommation d'alcool, g/j			0,007
0	2189	-31,9±1,2	
≤ 2	4571	-29,1±0,8	
≤ 4	1421	-29,5±1,5	
> 4	470	-37,7±2,6	
Activité physique de loisir, fois/semaine			<0,001
jamais	4695	-32,8±0,8	
1-2	3666	-27,6±0,9	
≥3	715	-23,4±2,1	
IMC, kg/m²			0,008
<25, normal	4847	-29,6±0,8	
25-29,9, surpoids	3502	-29,2±1,0	
≥30, obèse	761	-36,0±2,1	
Tour de taille, cm			0,35
<102/88†	7836	-29,7± 0,6	
≥102/88	1274	-31,3± 1,6	
Antécédents cardiovasculaires,			0,31
non	8830	-29,8±0,6	
oui	280	-33,3±3,4	
Diabète,			0,09
non	8913	-29,8±0,6	
oui	197	-36,7±4,0	
Asthme,			<0,001
non	8251	-29,1±0,6	
oui	859	-38,3±1,9	
Symptômes de bronchite chronique,			0,87
non	7956	-29,9±0,6	
oui	1154	-30,2±1,7	
<u>Changements entre T0 et T0+5 ans</u>			
Statut tabagique,			0,001
Non fumeur	4140	-28,7±0,9	
Ex-fumeur	2195	-27,4±1,2	
Fumeur	1849	-34,3±1,3	
Fumeur-ex-fumeur	740	-32,3±2,1	
Ex-fumeur-Fumeur	143	-36,0±4,7	
Non-fumeur-Fumeur	43	-37,0±8,6	
IMC, kg/m²			<0,001
Non obèse	7896	-28,8±10,6	
Obèse	654	-37,7±2,2	
Obèse-Non-obèse	107	-26,6±5,5	
Non-obèse-Obèse	453	-40,5±2,7	
Diabète,			0,001
Non diabétique	8677	-29,5±0,6	
Diabétique depuis T0	197	-36,9±4,0	
Diabétique au suivi à 5 ans	236	-41,8±3,7	

*Différence entre les valeurs au suivi et à l'inclusion divisée par la durée de suivi. **m±sd = moyenne±écart-type ajustée sur le sexe, l'âge et le VEMS à T0, et la durée de suivi. † chez l'homme et la femme, respectivement.

Les associations entre le changement de tour de taille au suivi selon des tertiles sexe-spécifique et les principales caractéristiques de l'échantillon d'étude sont résumées en Tableau 27. Le changement moyen de tour de taille était de $-0,11 \pm 1,07$ cm (min-max : -6,34 ; 6,00), $-0,04 \pm 1,11$ (-6,33 ; 5,33), $-0,14 \pm 1,06$ cm (-5,67; 6,00) dans l'échantillon total, chez les femmes et les chez les hommes, respectivement. L'augmentation de tour de taille au suivi était positivement associée à la consommation de tabac et d'alcool, et à la déclaration d'antécédents cardiovasculaires, et inversement associée au niveau d'études et la pratique d'une activité physique de loisir. Si le statut diabétique à t0 n'était pas lié au changement de tour de taille, la déclaration d'un diabète à 5 ans était significativement associée à un tour de taille augmenté.

Tableau 27 : Principales caractéristiques de l'échantillon d'étude selon le changement de tour de taille entre t0 et le suivi à 5 ans

	Changement de tour de taille			P
	"Diminué" Tertile 1* n=3036	"Stable" Tertile 2 n=3036	"Augmenté" Tertile 3 n=3038	
	m±sd** or %			
Age, années	49,5± 10,1	49,9± 10,0	49,4± 10,1	0,20
Niveau d'études, %				<0,001
sans diplôme	8,1	8,4	11,0	
CAP, BEPC, brevet des collèges	25,3	28,1	29,3	
BAC, BTS	17,4	18,5	17,7	
BAC +2	11,2	10,8	9,7	
> BAC+2	38,0	34,1	32,3	
Statut tabagique, %				<0,001
Non-fumeur	48,2	46,4	43,1	
Ex-fumeur	26,3	25,9	24,8	
fumeur	25,5	27,6	32,1	
Consommation d'alcool, g/j, %				<0,001
0	27,1	23,5	25,4	
≤ 2	51,7	55,9	50,9	
≤ 4	16,0	15,7	17,5	
> 4	5,2	4,9	6,2	
Activité physique de loisir, fois/semaine, %				<0,001
jamais	48,4	50,5	56,3	
1-2	41,6	41,6	38,0	
≥3	10,0	7,9	5,7	
IMC, kg/m²,	24,6± 3,4	24,9± 3,3	25,8± 3,6	<0,001
normal, %	59,4	54,8	45,5	<0,001
surpoids	34,1	38,4	42,9	
obèse	6,6	6,8	11,7	
Tour de taille, cm,	87,5±11,2	86,6±11,3	87,8±11,5	<0,001
<102/88,%	86,3	88,1	83,7	
≥102/88	13,7	11,9	16,3	
Antécédents cardiovasculaires, %	3,2	2,4	3,7	0,02
Diabète à T0, %	2,0	2,4	2,1	0,43
Diabète à 5 ans, %	2,3	2,2	3,3	0,03
Asthme, %	9,1	9,7	9,5	0,73
Symptômes de bronchite chronique, %	12,3	12,5	13,3	0,46

*Distribution des valeurs des résidus selon les tertiles de changement de tour de taille au suivi : [-5,63; -0,40]; [-0,45; 0,40]; [0,40; 6,73], pour le tertile 1, 2, et 3 respectivement.

**m±sd : moyenne± écart-type.

La relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS au suivi est présentée Tableau 28. Après ajustement sur le sexe, les valeurs à t0 d'âge et de VEMS, et la durée de suivi, le déclin du VEMS était linéairement associé avec le changement de tour de taille (Modèle 1 : -24,1 ; -28,8 ; et -36,9 ml/an pour un tour de taille « diminué », « stable », « augmenté », respectivement). Cette tendance restait inchangée après ajustement additionnel sur les valeurs à t0 d'IMC, de statut tabagique, de consommation d'alcool, le niveau d'études, la pratique d'une activité physique de loisir et les log-triglycérides (Modèle 2 : -24,6 ; -29,9 ; et -36,2 ml/an pour un tour de taille « diminué », « stable », « augmenté », respectivement). La substitution des valeurs à t0 de catégories d'IMC et de statut tabagique par les catégories prenant en compte leur modification au suivi ne modifiait pas ces résultats (Modèle 3, Tableau 29). Des résultats similaires étaient retrouvés en remplaçant dans le Modèle 2 le changement de tour de taille par le changement de statut vis-à-vis de l'obésité abdominale, un déclin accéléré étant observé chez les sujets restés obèses (-32,9ml/an) et devenus obèses (-36,6ml/an), et un déclin atténué étant noté chez les sujets restés non-obèses (-29,8ml/an) ou devenus non-obèses (-21,4ml/an).

Tableau 28 : Analyse par régression linéaire multiple de la relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS au suivi

	Changement de tour de taille			<i>P</i>	<i>P</i> de tendance linéaire
	“Diminué” tertile 1	“Stable” tertile 2	“Augmenté” tertile 3		
Modèle 1 [†]	-24,1±1,0	m±se* -28,8±1,0	-36,9±1,0	<0,0001	<0,0001
Modèle 2 [‡]	-24,6±1,0	-29,0±1,0	-36,2±1,0	<0,0001	<0,0001
Modèle 3 [¶]	-25,0±1,0	-29,2±1,0	-35,7±1,0	<0,0001	<0,0001

* moyenne ± erreur-standard.

[†] **Modèle 1**: ajusté sur le sexe, l'âge et le VEMS à T0, et la durée de suivi.

[‡] **Modèle 2**: ajusté en plus des variables du modèle 1, sur les valeurs à T0 de niveau d'études, de statut tabagique, de consommation d'alcool, d'activité physique de loisir, d'IMC (normal, surpoids, obèse), et les triglycérides (log).

[¶] **Modèle 3**: comparativement au modèle 2, ajusté sur le changement au suivi de statut tabagique et d'IMC à la place des valeurs à T0.

Des termes d'interaction ont été testés entre le changement de tour de taille et plusieurs facteurs de confusion, les résultats sont rapportés en Tableau 29. Aucune interaction n'était retrouvée entre le changement de tour de taille et le sexe, l'âge, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, le diabète, et les antécédents cardiovasculaires, la relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS étant la même quelque soit la catégorie de ces variables. La prise en compte du statut vis-à-vis de la ménopause chez les femmes ne modifiait pas les résultats. La restriction de l'analyse aux sujets ayant un phénotype ventilatoire normal et sans asthme ni symptômes de bronchite chronique ne modifiait pas la relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS (Tableau 29).

Tableau 29 : Analyse par régression linéaire multiple de la relation entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS au suivi après stratification sur certaines variables d'intérêt

	Changement du tour de taille			P	P d'interaction
	"Diminué" tertile 1	"Stable" tertile 2	"Augmenté" tertile 3		
		m±sd*			
Sexe,					
femmes	-18,7±1,5	-18,7±1,5	-28,1±1,5	<0,001	0,26
hommes	-26,8±1,3	-33,0±1,3	-39,6±1,3	<0,001	
Age, années					
<45	-18,7± 2,1	-24,7±2,1	-26,8± 2,1	0,02	0,23
45-64,9	-27,2± 1,2	-31,1±1,2	-39,6± 1,2	<0,001	
≥65	-32,0± 3,7	-31,9±3,4	-36,5± 3,5	0,58	
Non-fumeur à T0	-23,8± 1,5	-26,0±1,5	-34,6± 1,6	<0,001	-
IMC à T0, kg/m²					
normal	-27,0± 1,3	-29,7± 1,3	-35,1± 1,5	0,0002	0,05
surpoids	-22,5± 1,8	-29,5± 1,7	-37,1± 1,6	<0,001	
obèse	-15,0± 4,0	-21,3± 4,0	-36,6± 3,0	<0,001	
Sans diabète à T0	-24,9± 1,0	-28,8± 1,0	-36,5± 1,0	<0,001	-
Sans diabète à T0 et au suivi	-24,7±1,0	-28,9±1,0	-36,5±1,1	<0,001	-
Sans antécédents cardiovasculaires	-25,0± 1,0	-29,1± 1,0	-36,1± 1,0	<0,001	-
Phénotype ventilatoire normal et absence d'asthme ou de symptômes respiratoires à T0	-28,8± 1,1	-32,8± 1,1	-41,5± 1,2	<0,001	-
Phénotype ventilatoire normal et absence d'asthme ou de symptômes respiratoires à T0 et au suivi	-29,5±1,2	-33,1±1,2	-41,4±1,2	<0,001	-

* moyenne± écart-type, ajustée quand applicable sur le sexe, l'âge, le VEMS, le niveau d'études, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique de loisir, l'IMC (normal, surpoids, obèse), les triglycérides (log) à T0.

3.2 Résultats : Asthme et obésité abdominale, cohorte des 3 Cités

Les principales caractéristiques des sujets à l'inclusion sont présentées en Tableau 30. La prévalence de l'asthme était de 7,7% dans l'ensemble de la cohorte, des fréquences comparables étant retrouvées chez les hommes (7,3%) et les chez les femmes (8,1%). Le statut asthmatique était associé à la fois à l'obésité globale et à l'obésité abdominale (Tableau 30). Les fréquences de surpoids et d'obésité globale étaient de 49,8% et 12,6% chez les hommes, et de 33,5% et 13,8% chez les femmes. Les fréquences de surpoids abdominal et d'obésité abdominale étaient de 31,3% et 27,4% chez les hommes, et de 27,8% et 34,7% chez les femmes.

Tableau 30 : Principales caractéristiques selon le statut asthmatique à l'inclusion, cohorte entière

	Non Asthme	Asthme	P *
	n=7051	n=592	
		m±sd** ou %	
Age, années	73,6±4,9	73,5±4,7	0,59
Femmes, %	60,0	62,7	0,19
Centre, %			0,90
Bordeaux	22,1	21,8	
Dijon	51,2	53,9	
Montpellier	26,7	24,3	
Niveau d'études, %			0,14
pas d'études ou niveau primaire±diplôme	32,6	33,6	
niveau secondaire	30,2	26,7	
niveau BAC ou Université	37,2	39,7	
Statut tabagique, %			0,002
non fumeur	61,1	60,6	
ex-fumeur	33,0	36,5	
fumeur	5,9	2,9	
IMC, kg/m²	25,7±4,0	26,1±4,1	0,02
% <25, normal	47,3	42,1	0,02
25-29,9, surpoids	39,5	42,1	
≥30, obèse	13,2	15,8	
Tour de taille, cm	88,7±12,4	90,7±12,5	<0,001
% <94/80†	39,7	31,6	<0,001
94/80-101,9/87,9	29,2	28,2	
≥102/88	31,1	40,2	
Diabète, %	9,9	13,1	0,85
Syndrome métabolique, †%	41,6	39,1	0,25
Antécédents cardiovasculaires, %	8,9	10,3	0,14
β-bloquants, %	17,6	11,3	<0,001
Dyspnée, %			
pas de dyspnée	45,7	26,5	<0,001
dyspnée pour des efforts importants	43,3	46,1	
dyspnée pour des activités de la vie courante	9,4	20,0	
dyspnée au repos	1,6	7,4	
Autonomie fonctionnelle, % (n=7547)§	49,0	51,0	<0,001
Nécessité d'une aide pour au moins une des activités suivantes:			
gros travail domestique			
marche entre 500 et 1 km			
marcher et descendre un escalier de 2 étages			
Autres symptômes respiratoires, %			
symptômes d'asthme	5,8	34,0	<0,001
symptômes de bronchite chronique	9,7	25,3	<0,001
bronchite chronique	3,0	12,3	<0,001
Traitements anti-asthmatiques, %			
agonistes β-adrénergiques inhalés	0,5	27,5	<0,001
agonistes β-adrénergiques oraux	0,04	2,5	<0,001
corticoïdes inhalés	0,5	26,5	<0,001
Corticoïdes oraux, %	1,6	3,9	<0,001

*P après ajustement sur l'âge, le sexe et le centre, obtenu par analyse de covariance et régression logistique pour les variables continues et catégorielles, respectivement. ** Moyenne ± écart-type. †Valeurs seuils pour l'homme/la femme, respectivement. ‡ Syndrome métabolique défini selon les critères de l'AHA/NHLBI. § Echelle d'autonomie fonctionnelle de Rosow & Breslau.

Le Tableau 31 rapporte le risque d'asthme associé aux catégories de tour de taille, dans la cohorte entière et par sexe. Une tendance linéaire significative était observée entre les catégories de tour de taille et le risque d'asthme, indépendamment de l'IMC et des autres facteurs de confusion pris en compte, l'âge, le sexe, le centre, le niveau d'études, le statut tabagique, l'incapacité fonctionnelle, les antécédents cardiovasculaires, la dyspnée et les symptômes de bronchite chronique (modèle multivarié Tableau 31, ORa=1,30 [1,02-1,65], et ORa=1,76 [1,31-2,36], pour le surpoids abdominal et l'obésité abdominale respectivement). Les résultats étaient similaires dans les deux sexes (p interaction avec le sexe=0,72), et n'étaient pas modifiés en restreignant l'analyse aux sujets sans symptômes respiratoires ni dyspnée, ou aux sujets non fumeurs (p interaction avec le statut tabagique=0,73).

Aucune interaction n'était retrouvée entre le tour de taille et les antécédents cardiovasculaires (p interaction=0,70) ni l'IMC (p interaction=0,57), dans la relation avec le risque d'asthme. Chez les sujets ayant un IMC normal (N=3566, 46,7%), les résultats étaient les suivants pour le surpoids abdominal (ORa=1,56 [1,12-2,17], et l'obésité abdominale (ORa=1,49 [0,86-2,60] et similaires dans les deux sexes (p interaction avec le sexe=0,37).

Lorsque l'IMC n'était pas pris en compte dans le modèle multivarié, le risque d'asthme associé au tour de taille restait inchangé chez les hommes et chez les femmes. Aucune association significative n'était retrouvée entre l'IMC et le risque d'asthme dans les deux sexes, même lorsque l'ajustement multiple ne prenait pas en compte le tour de taille (ORa=1,09 [0,90-1,33], pour le surpoids, et ORa=1,06 [0,81-1,38] pour l'obésité globale, p interaction avec le sexe=0,46).

La prise de corticoïdes oraux était associée au statut asthmatique mais pas au tour de taille. L'introduction dans le modèle multivarié de la prise ou non de corticoïdes oraux ne modifiait pas l'association entre le tour de taille et le risque d'asthme (ORa=1,29 [1,01-1,64] et ORa=1,76 [1,31-2,36], pour le surpoids abdominal et l'obésité abdominale, respectivement).

Tableau 31 : Risque d'asthme selon les catégories de tour de taille, en cohorte entière et par sexe

	Asthme		
	Cohorte entière n=592/7643	Hommes n=221/3047	Femmes n=371/4596
Tour de taille, cm			
Modèle univarié OR [IC 95%]			
<94/80†	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
94/80-101,9/87,9	1,21 [0,97-1,50]	1,35 [0,96-1,89]	1,12 [0,85-1,49]
≥102/88	1,62 [1,33-1,98]	1,68 [1,20-2,34]	1,57 [1,22-2,01]
<i>P de tendance</i>	<i><0,001</i>	<i>0,002</i>	<i><0,001</i>
<i>P d'interaction avec le sexe</i>		<i>0,78</i>	
Modèle multivarié* OR [IC 95%]			
94/80-101,9/87,9	1,30 [1,02-1,65]	1,64 [1,11-2,42]	1,14 [0,84-1,55]
≥102/88	1,76 [1,31-2,36]	2,18 [1,32-3,60]	1,61 [1,11-2,32]
<i>P de tendance</i>	<i><0,001</i>	<i>0,002</i>	<i>0,01</i>
<i>P d'interaction avec le sexe</i>		<i>0,79</i>	
Chez les sujets sans autres symptômes respiratoires ni dyspnée**, n			
	349/5875	123/2356	226/3519
94/80-101,9/87,9	1,45 [1,08-1,95]	1,76 [1,07-2,89]	1,33 [0,91-1,93]
≥102/88	2,12 [1,46-3,08]	2,34 [1,21-4,53]	2,06 [1,30-3,25]
<i>P de tendance</i>	<i><0,001</i>	<i>0,01</i>	<i>0,002</i>
<i>P d'interaction avec le sexe</i>		<i>0,49</i>	

*Modèle ajusté, quand applicable, sur l'âge, le sexe, le centre, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC (kg/m²), la capacité fonctionnelle, les antécédents cardiovasculaires, la dyspnée, et les symptômes de bronchite chronique. ** Même modèle multivarié que précédemment mais chez les sujets sans symptômes d'asthme, de bronchite chronique ni de dyspnée.

La relation entre le tour de taille et l'asthme défini selon l'âge de début et son caractère ancien ou actuel est présentée en Tableau 32. Un asthme de début tardif ($\text{âge} \geq 21$ ans) était rapporté par 70% (n=363) des asthmatiques indépendamment du sexe. Alors qu'aucune association n'était observée entre l'asthme de début précoce ($\text{âge} < 21$ ans) et le tour de taille, le risque d'asthme de début tardif augmentait linéairement avec le tour de taille (Tableau 32), et ce similairement dans les deux sexes (p interaction avec le sexe=0,64). La moitié des sujets asthmatiques avaient un asthme actuel, cette proportion était de 37% dans le cas d'un asthme de début précoce et de 55% dans le cas d'un asthme de début tardif. La prise d'un traitement antiasthmatique était rapportée par 70,1% des sujets ayant un asthme actuel. Le surpoids abdominal et l'obésité abdominale étaient plus fortement associés à un asthme actuel qu'à un asthme ancien (Tableau 32), et cela similairement chez l'homme et chez la femme.

Tableau 32 : Risque associé aux phénotypes d'asthme (âge de début ; actuel versus ancien) selon les catégories de tour de taille en cohorte entière

	Phénotypes d'asthme			
	Age de début de l'asthme		Asthme ancien	Asthme actuel
	< 21 ans	≥ 21 ans		
	n=153/7204	n=363/7414	n=294/7345	n=298/7349
Tour de taille, cm				
Modèle univarié OR [IC 95%]				
<94/80†	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
94/80-101,9/87,9	0,98 [0,67-1,45]	1,34 [1,02-1,77]	1,06 [0,79-1,42]	1,41 [1,03-1,92]
≥102/88	0,95 [0,64-1,39]	1,91 [1,48-2,47]	1,26 [0,96-1,66]	2,09 [1,58-2,77]
<i>P de tendance</i>	0,78	<0,001	0,10	<0,001
Modèle multivarié* OR [IC 95%]				
94/80-101,9/87,9	1,09 [0,71-1,69]	1,40 [1,03-1,90]	1,18 [0,86-1,64]	1,43 [1,01-2,02]
≥102/88	1,15 [0,65-2,04]	1,93 [1,34-2,79]	1,57 [1,05-2,35]	1,97 [1,30-2,97]
<i>P de tendance</i>	0,61	<0,001	0,03	0,001

*Modèle ajusté, quand applicable, sur l'âge, le sexe, le centre, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC (kg/m²), la capacité fonctionnelle, les antécédents cardiovasculaires, la dyspnée, et les symptômes de bronchite chronique. *P* d'interaction avec le sexe : Age de début de l'asthme <21 ans univarié/multivarié, p=0,58/0,56; ≥21 ans univarié/multivarié, p=0,59/0,64; Asthme ancien univarié/multivarié, p=0,70/0,92; Asthme actuel univarié/multivarié, p=0,88/0,75.

Le taux d'incidence de l'asthme estimé au suivi était de 3,0/1000 personnes-années dans l'ensemble de la cohorte, et de 2,8 et 3,2/1000 personnes-années, respectivement chez les hommes et les femmes.

La prévalence estimée de la rhinite allergique était de 27,1% dans l'ensemble de la cohorte, des estimations similaires étant retrouvées dans les deux sexes.

Le Tableau 33 rapporte l'association entre le tour de taille à l'inclusion et le risque d'asthme au suivi. En analyse univariée l'asthme incident était associé à l'IMC, à la rhinite allergique, au statut ex-fumeur, à la dyspnée, aux symptômes d'asthme et de bronchite chronique à l'inclusion. Une relation forte et significative était retrouvée entre le surpoids abdominal et l'obésité abdominale et le risque d'asthme incident (Tableau 33).

Cette association n'était pas modifiée par l'ajustement sur l'âge, le sexe, le centre, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'incapacité fonctionnelle, les antécédents cardiovasculaires, la dyspnée, les symptômes d'asthme et de bronchite chronique, et le statut au suivi vis-à-vis de la rhinite allergique.

La relation était inchangée lors de la restriction de l'analyse aux sujets sans symptômes d'asthme à l'inclusion (n=5932, asthme incident n=53, RRa=2,49 [1,09-5,69] et RRa=4,05 [1,60-10,25], pour le surpoids abdominal et l'obésité abdominale, respectivement).

Aucune interaction n'était retrouvée entre le tour de taille et le sexe (p interaction= 0,17) ou la rhinite allergique (p interaction=0,80) dans la relation avec l'asthme incident.

La prise en compte du changement de poids au suivi dans le modèle multivarié ne modifiait pas la relation entre le tour de taille et l'asthme incident.

Aucune association n'était retrouvée entre l'IMC et l'asthme incident (modèle multivarié RRa=1,37 [0,77-2,42] et RRa=1,47 [0,72-3,02], pour le surpoids et l'obésité globale, respectivement).

Tableau 33 : Risque d'asthme incident au suivi selon les catégories de tour de taille à l'inclusion, cohorte entière

	Nbre d'asthmes incidents /nbre de personnes-années	Asthme incident RR [IC 95%]	
		Univarié	Multivarié*
Tour de taille, cm			
<94/80†	10/8734	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
94/80-101,9/87,9	21/6505	2,64 [1,24-5,61]	2,69 [1,21-5,98]
≥102/88	36/6816	4,31 [2,14-8,69]	3,84 [1,55-9,49]
<i>P de tendance</i>		<i><0,001</i>	<i>0,004</i>

*Modèle ajusté sur l'âge, le sexe, le centre, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC (kg/m²), la capacité fonctionnelle, la notion à l'inclusion d'antécédents cardiovasculaires, de dyspnée, de symptômes de bronchite chronique, de symptômes d'asthme, et la déclaration d'une rhinite allergique au suivi.

4 Discussion

4.1 Résumé des résultats

4.1.1 Fonction ventilatoire et syndrome métabolique

A partir des données de 121965 sujets ayant bénéficié d'un examen périodique de santé au centre IPC à Paris entre 1999 et 2006, nous avons étudié la relation entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire (VEMS, CVF), et mis en évidence pour la première fois la contribution respective de chacune des composantes du syndrome dans cette relation. Un risque augmenté de 30 à 40% de fonction ventilatoire altérée (VEMS<LIN ; CVF<LIN) était associé au syndrome métabolique indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC, du niveau d'études, de l'activité physique, du statut tabagique, de la consommation d'alcool, et des antécédents cardiovasculaires. Cette association était médiée principalement par l'obésité abdominale avec un risque doublé de fonction ventilatoire altérée, dans les deux sexes, indépendamment de l'IMC et du statut tabagique, et persistait après exclusion des sujets ayant des antécédents cardiovasculaires ou respiratoires et chez les sujets non diabétiques. L'analyse des phénotypes ventilatoires a permis de montrer que le syndrome métabolique était lié au risque de trouble ventilatoire restrictif, l'obésité abdominale étant indépendamment associée tant au trouble ventilatoire restrictif qu'obstructif, et à la sévérité de ce dernier.

4.1.2 Déclin de la fonction ventilatoire et adiposité abdominale

Afin d'étudier la temporalité de la relation entre l'obésité abdominale et la fonction ventilatoire que nous avons précédemment démontrée, nous avons analysé les données du suivi à 5 ans de 9110 sujets réexaminés au centre IPC. Nous avons observé un déclin significativement accéléré du VEMS (ml/an) chez les sujets ayant une augmentation du tour

de taille ($-36,2 \pm 1,0$ ml/an) comparativement aux sujets ayant un tour de taille stable au suivi ($-29,0 \pm 1,0$ ml/an), les sujets ayant une diminution du tour de taille ayant le déclin du VEMS le plus faible ($-24,6 \pm 1,0$ ml/an). Ces résultats étaient indépendants entre autres de l'IMC et du statut tabagique ainsi que de leur changement au suivi, et persistaient chez les sujets non diabétiques, sans antécédents cardiovasculaires ou respiratoires, similairement dans les deux sexes.

4.1.3 Asthme et obésité abdominale

L'étude de cohorte des 3 Cités nous a permis de mettre en évidence pour la première fois une relation dose-effet entre l'obésité abdominale, définie par le tour de taille, et le risque d'asthme prévalent et incident chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Cette relation s'observait tant chez les hommes que chez les femmes, indépendamment entre autres de l'IMC, de la présence d'une dyspnée, de symptômes de bronchite chronique ou d'antécédents cardiovasculaires. A partir des données transversales nous avons montré que le surpoids abdominal et l'obésité abdominale étaient associés à l'asthme de début tardif (âge ≥ 21 ans) mais pas à l'asthme de début précoce (âge < 21 ans).

4.2 Interprétation des résultats

4.2.1 Fonction ventilatoire et syndrome métabolique

D'après les données de la littérature seules 2 études transversales en population chez des sujets asiatiques avaient analysé la relation entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire avant ce travail de thèse.(159, 160) De façon concordante avec nos résultats (158), ces études ont retrouvé une association entre le syndrome métabolique et la présence d'un syndrome restrictif, aucune association n'étant observée avec le syndrome obstructif.

Une constatation similaire était rapportée à partir d'une petite cohorte (n=159) de sujets âgés de 65 ans et plus (161) L'origine du syndrome métabolique et notamment le processus pathologique sous-jacent restent méconnus. Il est cependant largement admis qu'il existe une interaction complexe entre l'adiposité et l'insulino-résistance qui est modifiée par des facteurs sociaux, environnementaux, ethniques et génétiques.(267) Le rôle de l'alimentation dans l'origine du syndrome métabolique reste incertaine, mais une relation inverse a été rapportée entre un profil alimentaire «prudent» et la prévalence du syndrome métabolique, de chacun de ses facteurs (268) et la variation annuelle du tour de taille.(269) Aucune des précédentes études n'avaient appréhendé la contribution spécifique de chacune des composantes du syndrome à l'altération de la fonction ventilatoire, alors qu'il est peu probable que le syndrome soit une entité physiopathologique homogène comme en témoigne l'évolution de ses définitions. Notre but n'était pas de déterminer si l'insulinorésistance (270) ou l'obésité abdominale (271) était le facteur central du syndrome métabolique. L'analyse en composantes principales nous a permis de simplifier ce cluster complexe de variables colinéaires en facteurs indépendants. En cohérence avec des données déjà publiées (272, 273) trois composantes principales ont été identifiées.

Altération de la fonction ventilatoire et diabète

Nous avons observé une association faible mais significative entre la fonction ventilatoire et la composante « glycémie-pression artérielle », celle-ci étant plus étroitement corrélée à l'altération du contrôle glycémique qu'à l'hypertension. La résistance à l'insuline est une caractéristique commune du métabolisme du glucose et de l'homéostasie de la pression artérielle.(270) Des résultats divergents ont été publiés sur la relation entre la fonction ventilatoire et le diabète. Dans l'étude de cohorte NHANES, l'incidence du diabète a été associée à une fonction ventilatoire altérée, en particulier à la présence d'un syndrome

restrictif à l'inclusion.(138) D'autres auteurs ont rapporté que le diabète était une comorbidité fréquente de la BPCO (274) ou associé à un déclin accéléré de la fonction ventilatoire comparativement aux sujets non diabétiques.(275) Nous avons observé que les composantes « glycémie-pression artérielle » et « obésité abdominale » étaient associées à la sévérité du syndrome obstructif. Marquis et al. (276) ont rapporté une fréquence plus élevée de syndrome métabolique (selon le NCEP ATP III), d'obésité abdominale et d'élévation de la pression artérielle chez des hommes atteints de BPCO (cas, n=23), comparativement à des témoins hospitalisés (n=20).

Dans notre étude, la restriction de l'analyse aux sujets sans diabète ne modifiait pas la relation entre le syndrome métabolique et l'altération de la fonction ventilatoire.

Altération de la fonction ventilatoire et obésité abdominale

Aucune étude antérieure n'avait exploré la relation spécifique entre la fonction ventilatoire et l'obésité abdominale en tant que composante du syndrome métabolique. A ce jour, peu d'auteurs se sont intéressés au lien entre l'adiposité abdominale et la fonction ventilatoire, tous rapportant une relation inverse le plus souvent à partir d'études transversales.(34, 145-147, 277-279) Nous avons objectivé un risque doublé de fonction ventilatoire altérée associé à l'obésité abdominale, dans les deux sexes, indépendamment des autres composantes du syndrome et des facteurs de risque comme l'IMC et le statut tabagique. La substitution de la définition de l'AHA/NHLBI (92) par celle de l'IDF (93) conférant à l'obésité abdominale le rôle central ne modifiait pas la relation entre le syndrome métabolique et la fonction ventilatoire.

Les hypothèses physiopathologiques pouvant être avancées pour expliquer cette association relèvent d'une part des effets mécaniques associés à l'adiposité centrale et d'autre part des désordres métaboliques associés au tissu adipeux viscéral.(280)

- *Effets mécaniques*

L'adiposité abdominale pourrait affecter la compliance du diaphragme et de la paroi thoracique avec pour conséquence la diminution des volumes pulmonaires.(153) Une ventilation basale diminuée pourrait induire le collapsus d'unités pulmonaires périphériques à l'origine d'anomalies du rapport ventilation-perfusion et d'une hypoxémie artérielle, particulièrement en position couchée.(280) Nous avons observé cependant que l'obésité abdominale était associée fortement tant au syndrome restrictif et qu'au syndrome obstructif suggérant l'implication parallèle de processus autres que mécaniques.

- *Désordres métaboliques : adipocytokines et inflammation systémique*

Le tour de taille bien que corrélé à la fois au tissu adipeux abdominal sous-cutané et viscéral, est un meilleur marqueur de l'adiposité intra-abdominale que l'IMC ou le rapport du tour de taille sur le tour de hanches.(120, 281) Le tissu adipeux, viscéral en particulier, est un organe métaboliquement actif dont la masse est positivement corrélée aux taux circulants d'adipocytokines pro-inflammatoires, tels que l'IL-6, le TNF- α , la leptine et négativement avec l'adiponectine qui pourrait avoir un effet anti-inflammatoire.(123) L'excrétion d'adipocytokines par le tissu adipeux dans les pathologies respiratoires chroniques pourrait être stimulée par l'hypoxie chronique ou intermittente.(282) Le rôle du tissu adipeux dans le développement des pathologies respiratoires chroniques n'est pas élucidé, mais l'adiposité pourrait représenter une source additionnelle d'inflammation systémique.(282) Plusieurs résultats suggèrent que l'inflammation systémique serait impliquée dans la relation entre l'altération de la fonction ventilatoire et les maladies cardiovasculaires.(4, 136) Des niveaux sériques élevés de protéine C-réactive, un marqueur de l'inflammation systémique, ont été positivement associés au déclin de la fonction pulmonaire (36), aux maladies pulmonaires obstructives et restrictives (283) et à l'obésité viscérale.(126) Une relation inverse a également été rapportée entre des niveaux sériques élevés de protéine C réactive et la CVF chez les

sujets présentant un syndrome métabolique (284), le tour de taille ayant été identifié comme le principal déterminant du taux sérique élevé de protéine C-réactive dans le syndrome métabolique.(285) Nous avons constaté une forte relation entre l'altération de la fonction ventilatoire et l'obésité abdominale, même chez les personnes de corpulence normale selon l'IMC. Il a été montré que les taux sériques de leptine étaient associés positivement à ceux de protéine C-réactive et négativement à la fonction ventilatoire chez des sujets de corpulence normale.(286)

- *Tabagisme et dyslipidémie*

Enfin, nous avons retrouvé une relation inverse mais faible entre la composante « lipides » du syndrome métabolique et l'altération de la fonction ventilatoire. Cirillo et al.(135) ont rapporté des associations différentielles entre le VEMS et les taux sériques de LDL- et HDL-cholestérols, un VEMS altéré étant positivement associé au LDL-cholestérol et négativement au HDL-cholestérol. Ces résultats sont consistants avec la possibilité pour le LDL-cholestérol de contribuer au stress oxydatif endogène alors que le HDL-cholestérol atténuerait les dommages tissulaires liés à l'inflammation. Le tabac est un facteur de risque évitable de mortalité cardiovasculaire et respiratoire, lié de façon dose-dépendante à un risque accru de dyslipidémie (LDL-cholestérol élevé, HDL-cholestérol diminué, triglycérides augmenté), d'insulinorésistance, de diabète, et d'obésité abdominale.(287) Dans notre étude, une interaction significative était retrouvée entre le statut tabagique et le syndrome métabolique, l'association entre ce dernier et l'altération de la fonction ventilatoire étant plus forte chez les sujets fumeurs et ex-fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Ainsi nos résultats suggèrent que le risque d'altération de la fonction ventilatoire associé au syndrome métabolique pourrait être accru par le tabagisme. Néanmoins, nous avons démontré que l'obésité abdominale était fortement associée à une fonction ventilatoire altérée indépendamment du tabagisme et y compris chez les non-fumeurs. Bien qu'une fréquence

plus élevée de syndrome métabolique ait été retrouvée chez les fumeurs (287), des études conduites chez des non-fumeurs ont confirmé la relation entre le tissu adipeux viscéral et un profil de risque diabétogène et athérogène.(106)

Limites et forces de l'étude

Dans notre étude, la fréquence du syndrome métabolique défini selon l'AHA/NHLBI (92) était cohérente avec la prévalence estimée en population française (94), de même que l'étaient les fréquences des phénotypes ventilatoires obstructif et restrictif avec les données précédemment publiées.(160)

Néanmoins, le design transversal de notre étude ne nous permet pas de conclure quant à la temporalité de la relation entre le syndrome métabolique, l'obésité abdominale en particulier, et l'altération de la fonction ventilatoire. Le syndrome restrictif a été défini par l'estimation de la CVF et non de la CPT, celle-ci ne se prêtant pas à une mesure en systématique en population. Enfin, le biais de sélection potentiel lié à l'exclusion des sujets n'ayant pas bénéficié de spirométrie a pu modifier l'association entre le syndrome métabolique, ses composantes et la fonction ventilatoire. Cependant le large effectif de cette étude en population générale, avec des données détaillées sur de nombreux facteurs de confusion potentiels, a permis d'augmenter la précision de nos estimations et des ajustements statistiques multiples, ainsi que des analyses en sous-groupes notamment par sexe, et à travers une large distribution d'âge.

Cohérence avec les données de la littérature, interprétation et perspectives

Depuis ce travail de thèse (158), plusieurs études (288-292) ont confirmé nos observations. Lam et al,(288) ont retrouvé une association significative entre le syndrome métabolique défini par l'IDF (92) et un syndrome obstructif tel que défini dans notre étude et la sévérité de l'obstruction selon les catégories du GOLD (20), qui était liée principalement à l'obésité

abdominale et indépendante de l'IMC et du statut tabagique. Aucune association n'était observée avec le syndrome restrictif. Chez plus de 7000 hommes d'âge moyen (289), le syndrome métabolique défini selon le NCEP ATP III (91) était associé au risque de syndrome obstructif (VEMS/CVF<0,70), l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle étant les deux composantes du syndrome associées à la sévérité de l'obstruction selon les critères du GOLD. Yeh et al,(290) ont observé à partir des données transversales de l'étude Strong Heart un VEMS et une CVF altérés [variables continues et %prédit] chez des sujets ayant un syndrome métabolique selon le NCEP ATP III ou un diabète comparativement à des sujets sains. Les données longitudinales de cette étude mettaient par ailleurs en évidence que si l'obésité abdominale définie à l'inclusion était prédictive d'un syndrome métabolique et d'un diabète à 4 ans ni le VEMS ni la CVF n'en étaient des facteurs prédictifs indépendants.

Pour conclure, nous avons mis en évidence une association positive et indépendante entre l'altération de la fonction ventilatoire et le syndrome métabolique, médiée essentiellement par l'obésité abdominale. Des données assez récentes ont montré que l'obésité abdominale était associée indépendamment de l'IMC à un risque augmenté de mortalité totale, respiratoire notamment (104), et par ailleurs un sur-risque de mortalité totale a été mis en évidence chez des sujets ayant un syndrome métabolique et une fonction ventilatoire altérée.(293)

4.2.2 Déclin de la fonction ventilatoire et obésité abdominale

Grâce aux données de ce large échantillon de patients revus à 5 ans, nous avons pu étudier prospectivement les conséquences des variations de l'adiposité abdominale sur le déclin de la fonction ventilatoire. Nous avons observé un déclin accéléré du VEMS chez les sujets ayant une augmentation du tour de taille au suivi comparativement à ceux ayant un tour de taille stable ou diminué. Cette association linéaire était retrouvée dans les deux sexes,

indépendamment entre autres de l'IMC, du statut tabagique et de l'activité physique. Des résultats comparables étaient retrouvés en substituant les tertiles de changement de tour de taille par le changement de statut vis à vis de l'obésité abdominale au suivi.

Cohérence avec les données de la littérature

- *Tour de taille et VEMS*

- *Etudes transversales*

Une relation inverse entre le tour de taille et le VEMS avait été observée dans des études transversales de sujets d'âge moyen (145-147, 278, 294), et chez les enfants (148). Si la plupart de ces études ne mettaient pas en évidence d'interaction entre le tour de taille et le sexe, une relation plus forte chez l'homme que chez la femme a été retrouvée par Steele et al.(294). Cette relation persistait chez les sujets de corpulence normale.(145, 147) Nous avons précédemment montré une altération du VEMS et de la CVF associée à l'obésité abdominale, composante majeure du syndrome métabolique, indépendamment de l'IMC chez l'homme comme chez la femme.

- *Etudes longitudinales*

Seules deux études longitudinales avaient analysé la relation entre le tour de taille et la fonction ventilatoire avant ce travail de thèse.(34, 35) Après 7 ans de suivi de 3391 hommes et femmes âgés de 18 à 73 ans, Carey et al (34), ont retrouvé un déclin du VEMS significativement et linéairement associé à l'augmentation de tour de taille après prise en compte du niveau socioéconomique, du lieu de résidence, de la consommation tabagique à l'inclusion et du tour de taille moyen entre l'inclusion et le suivi. Aucune association n'était observée entre le déclin et le tour de taille ou l'IMC moyens. Le déclin observé en 7 ans pour l'augmentation d'un écart-type de tour de taille chez les hommes (6,4cm) était en moyenne de -30ml chez les sujet âgés de 18 à 45 ans et de -56ml chez les sujets âgés de 46 à 73 ans. Chez les femmes le déclin moyen associé à l'augmentation d'un écart-type (7,7 cm) était de -42ml

chez les sujets âgés de 18 à 45 ans et de -30ml chez ceux âgés de 46 à 73 ans. Aucun ajustement n'était réalisé dans cette étude sur l'IMC, ni sur le changement de consommation tabagique connu pour être associé à un gain de poids en cas d'arrêt.(33, 144) De même, l'activité physique n'était pas prise en compte. A partir des données d'une petite cohorte de sujets âgés de 71 ans ou plus (n=77, dont 47 femmes) suivis pendant 7 ans, Rossi et al (35), ont retrouvé une corrélation négative entre le tour de taille à l'inclusion et le VEMS à 7 ans ($r=-0,36$, $p<0,01$), cette relation disparaissant dans le modèle ajusté en plus du VEMS à l'inclusion sur le diamètre abdominal sagittal autre mesure de l'adiposité abdominale. Aucun ajustement n'était réalisé à part ces deux variables dans cette cohorte.

- *Facteurs associés au déclin du VEMS*

o *Obésité globale*

En plus du tour de taille, d'autres facteurs, dont l'obésité globale mesurée par l'IMC, étaient associés au déclin du VEMS dans notre étude. Pistelli et al,(168) ont étudié l'impact du changement d'IMC sur le déclin du VEMS après 8 ans de suivi de 1212 adultes ≥ 24 ans en population générale. Ces auteurs ont rapporté un déclin moyen annuel brut de -21,2ml/-22,5ml, -20ml/-28,7ml, -36,2ml/-37,5ml et -2,5ml/-20ml chez les hommes/les femmes, respectivement non-obèses (n=939), obèses (n=132), devenus obèses (n=111), et devenus non-obèses (n=30). Après 5 ans, nous avons observé après ajustement sur l'âge, le VEMS à t0, et la durée de suivi, un déclin moyen annuel de -32ml/-20,5ml, -40,4ml/-30,9ml, -44,0ml/-31,5ml, et -24,0ml/-32,2ml, chez les sujets non-obèses, obèses, devenus obèses, et devenus non-obèses, respectivement. Le VEMS diminue avec l'âge d'environ 23 à 32 ml/an chez les sujets en bonne santé et n'ayant jamais fumé.(44)

o *Diabète*

Dans notre étude, en cohérence avec des observations précédentes (275), le diabète à l'inclusion n'était pas un facteur prédictif du déclin de la fonction pulmonaire et aucune

interaction n'a été observée entre les changements du tour de taille et du diabète sur l'association avec le déclin du VEMS. Un déclin accéléré était cependant retrouvé chez les sujets devenus diabétiques au suivi, ces derniers présentant un tour de taille significativement plus élevé que les sujets non diabétiques et diabétiques à t0. L'adiposité abdominale est reconnue comme étant un facteur de risque de diabète de type II.(100)

○ *Activité physique*

Nous avons observé un déclin du VEMS inversement associé au degré d'activité physique, comme décrit précédemment (29). Une relation inverse était également retrouvée avec le niveau d'études confirmant les observations issues d'autres populations (26, 295).

○ *Consommation d'alcool*

Une relation en « J » était observée dans nos données entre la consommation d'alcool et le déclin du VEMS, après ajustement sur l'âge, le VEMS à t0 et la durée de suivi. Les données concernant la relation entre la consommation d'alcool et la fonction ventilatoire sont divergentes. Certaines études longitudinales n'ont montré aucun lien après prise en compte du statut tabagique (296, 297) alors que d'autres auteurs ont rapporté un effet délétère d'une consommation élevée d'alcool sur la fonction ventilatoire.(298, 299)

Enfin, confirmant des résultats antérieurs (300), nous avons également observé un déclin accéléré du VEMS chez les sujets atteints d'asthme à l'inclusion.

Modifications de la composition corporelle au cours du temps

Le tour de taille augmente avec l'âge et il est plus élevé chez les hommes que les femmes. Avec l'âge la répartition du tissu adipeux affecte principalement le tour de taille chez les hommes alors qu'elle concerne à la fois le tour de taille et le tissu adipeux périphérique dont celui du tour de hanches chez les femmes.(301) Entre 2003 et 2006 selon les données de l'étude Obépi (9) le tour de taille moyen a augmenté de 0,8 cm chez les femmes (82,9 cm

versus 83,7 cm) et de 0,3 cm chez les hommes (93,5 cm versus 93,8 cm). Dans notre étude au cours de 5 ans de suivi, le changement moyen de tour de taille était de $-0,04 \pm 1,11$ cm chez les femmes (min-max : -6,33 ; 5,33) et de $-0,14 \pm 1,06$ cm chez les hommes (min-max : -5,67 ; 6,00). La relation entre le tour de taille et le déclin de la fonction pulmonaire était linéaire, nous n'avons pas identifié clairement un seuil de gain de tour de taille en dessous de laquelle il n'y avait pas de perte de la fonction pulmonaire. Similairement aux résultats de Carey et al (34), nous n'avons pas observé de lien entre le tour de taille à t0 et le déclin du VEMS. L'IMC à t0 était positivement associé au déclin du VEMS, cependant plusieurs auteurs ont rapporté une relation plus forte avec le changement d'IMC particulièrement chez les hommes.(31, 32) La différence de sexe dans l'altération de la fonction pulmonaire relativement au gain d'IMC pourrait être liée au fait que les hommes qui prennent du poids ont tendance à avoir une augmentation préférentielle de la graisse abdominale comparativement aux femmes. Si l'interaction entre le changement du tour de taille et l'IMC n'était pas significative (p interaction=0,05), nous avons cependant observé un bénéfice plus marqué de la perte de graisse abdominale sur la fonction ventilatoire chez les sujets obèses comparativement aux sujets non-obèses.

Nos résultats ne sont pas en faveur d'une causalité inverse entre l'altération de la fonction ventilatoire et le changement de tour de taille. Une association significative persistait entre l'augmentation du tour de taille et le déclin accéléré du VEMS chez les sujets ayant une fonction ventilatoire normale (\geq LIN), pas d'asthme ni de symptômes de bronchite chronique à l'entrée comme au suivi. Une réduction du déclin était par ailleurs retrouvée chez les sujets ayant perdu de la graisse abdominale comparativement aux sujets ayant un tour de taille stable ou augmenté à 5 ans.

Arrêt de tabac et gain de tour de taille

Aucune interaction n'a été retrouvée entre le tabagisme et le changement du tour de taille sur l'association avec le déclin du VEMS. Wise et al,(144) ont montré que la CVF était plus affectée par le gain de poids consécutif à l'arrêt du tabagisme que ne l'était le VEMS et principalement chez les hommes. En revanche, la poursuite de l'exposition au tabac affectait plus le VEMS. Similairement à ce qui avait été précédemment rapporté (33) nous avons observé que les sujets ex-fumeurs avaient un déclin du VEMS moindre comparativement aux sujets non-fumeurs, les sujets fumeurs et ceux ayant débuté ou repris le tabagisme au suivi ayant un déclin accéléré.

Hypothèses physiopathologiques

- *Effets mécaniques*

Une des explications les plus discutées dans la littérature est que la graisse abdominale peut interférer dans la mécanique pulmonaire, entraînant des restrictions pendant la respiration, réduisant potentiellement les volumes respiratoires tels que le VEMS et la CVF. (154, 302, 303) Les mécanismes pouvant être impliqués incluent des modifications du rapport volume-pression thoracique, une diminution de l'inspiration maximale, ou l'augmentation du volume sanguin pulmonaire liée à l'augmentation du volume plasmatique total.

- *Effets biologiques*

L'augmentation de tour de taille au cours du temps a également été associée au développement d'un profil à risque cardiométabolique.(304) Le tissu adipeux est maintenant reconnu pour ses fonctions endocrines et ses implications dans les processus immunitaires et inflammatoires. Une relation inverse entre les taux circulants de leptine et le VEMS indépendante de l'IMC a été mise en évidence à partir de l'étude transversale NHANES III.(286) Parallèlement à son rôle pro-inflammatoire, la leptine a été associée au risque de coronaropathies ischémiques.(305) La leptine a un effet hypertenseur sur les vaisseaux

sanguins. En augmentant l'activation du système nerveux sympathique, cette dernière pourrait expliquer l'hypertension liée à l'obésité. (306). Parce qu'une activité adrénérgique augmentée a également été notée dans les maladies pulmonaires avancées (307), la leptine pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez ces patients. L'adiposité, en particulier viscérale, est associée à l'inflammation chronique de bas grade et au développement de l'insulinorésistance (280, 308) ont montré après 9 ans de suivi de plus de 1200 adultes que le changement de poids était associé à l'élévation des taux sériques de protéine C-réactive. L'augmentation du taux de protéine C-réactive au cours de plus de 8 ans de suivi a été positivement associée au déclin du VEMS dans l'étude ECRHS (36), résultats depuis confirmés.(309)

Limites et forces de l'étude

Certaines limites de notre étude doivent être discutées. Il serait possible que les variations de VEMS soient le résultat de différences systématiques indétectables de mesures spirométriques entre l'inclusion et le suivi, notre étude étant basée sur 2 estimations seulement, comme l'ont décrit Burrows et al.(310) Cependant le même protocole était respecté lors des deux examens et une forte corrélation entre les deux mesures a été retrouvée ($r=0,87$; $0,79$, $p<0,0001$, en population totale et dans les deux sexes). Une bonne corrélation était également retrouvée entre les mesures du tour de taille ($r=0,79$, $p<0,0001$, chez l'homme comme chez la femme). En raison des effets combinés possibles de la variabilité liée à l'erreur de mesure et de la variabilité interindividuelle d'origine biologique, l'association entre le changement de tour de taille et le déclin du VEMS a pu être sous-estimée par le biais de dilution de régression.(311) Bien que le design longitudinal atténue la contribution de la variabilité interindividuelle de la fonction pulmonaire à la variance liée à l'âge, la variabilité intra-individuelle liée à la fois à l'erreur de mesure et d'origine biologique reste une source importante de variation.(312) Cependant pour de courts intervalles entre les mesures de la fonction ventilatoire, les

variables variant dans le temps sont susceptibles de changer peu, et donc ces variables (ou le temps) auront peu d'influence.(313) Dans notre étude le suivi était relativement court.

La grande taille de notre population d'étude, la robustesse de nos résultats à l'ajustement ou la stratification sur différents facteurs de confusion potentiels, ainsi que la réplication de résultats similaires dans des cohortes indépendantes, renforcent toutefois la plausibilité de la relation entre l'adiposité abdominale et le déclin de la fonction ventilatoire.

Depuis ce travail de thèse, Rossi et al (314) ont observé après 5 ans de suivi d'une cohorte de sujets âgés de 70 ans et plus, que l'augmentation d'adiposité viscérale mesurée par tomodynamométrie était inversement associée au VEMS ainsi qu'à la CVF, dans les deux sexes et après ajustement sur la masse maigre et la taille. Sato et al,(315) ont observé à partir d'une étude de cohorte rétrospective d'hommes fumeurs que le déclin du VEMS était associé à un tour de taille plus élevé au suivi, indépendamment du changement d'IMC.

Pour conclure, notre étude a contribué à améliorer l'état des connaissances sur la relation entre les indices anthropométriques d'adiposité abdominale, le tour de taille en particulier, et le déclin accéléré de la fonction ventilatoire. A l'échelle populationnelle, une augmentation modeste du tour de taille pourrait avoir un effet non négligeable sur l'altération de la fonction ventilatoire. Ainsi, les stratégies ayant pour but la prévention d'un gain même minime d'adiposité abdominale chez les adultes pourraient avoir un impact majeur en termes de santé publique.

4.2.3 Asthme et obésité abdominale

Nos résultats issus d'une grande étude de cohorte suggèrent une relation de causalité entre l'adiposité abdominale et l'asthme. Nous avons observé une relation dose-effet, le risque d'asthme étant linéairement associé à l'augmentation du tour de taille : nos résultats étaient

cohérents avec ceux antérieurement publiés (225, 230, 231, 256, 257, 316); et nous avons démontré pour la première fois la temporalité de cette relation dans les deux sexes, le surpoids abdominal et l'obésité abdominale précédant la survenue de l'asthme indépendamment de l'IMC. Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas pu tester l'hypothèse de causalité inverse, le tour de taille n'étant pas mesuré au suivi. Bien que peu d'auteurs se soient intéressés à l'asthme chez le sujet âgé, et que les données d'incidence de l'asthme chez l'adulte soient restreintes, la prévalence et l'incidence estimées à partir de nos données sont comparables à celles rapportées précédemment (240, 244, 317, 318). Avant ce travail de thèse (228), les études relatives à l'association entre l'adiposité abdominale et l'asthme étaient très peu nombreuses, et à notre connaissance toutes transversales excepté une.(225) Au sein de la California Teachers Study (230), une cohorte de femmes d'âge moyen, un tour de taille élevé (≥ 90 cm) était associé à un risque doublé d'asthme actuel et d'asthme d'âge de début tardif (≥ 19 ans), indépendamment de l'IMC. Similairement, dans l'étude des 3 Cités et en cohérence avec les données longitudinales, le surpoids abdominal ($\geq 94/80 < 102/88$ cm, hommes/femmes) et l'obésité abdominale ($\geq 102/88$ cm) étaient associés à l'asthme de début tardif (≥ 21 ans) et non à l'asthme de début précoce, et plus fortement à un asthme actuel qu'à un asthme ancien tant chez l'homme que chez la femme. Dans la North West Adelaide Study (231), le surpoids abdominal et l'obésité abdominale tels que définis dans notre étude étaient positivement associés à l'asthme non-atopique dans les deux sexes. Parallèlement, une autre étude transversale de sujets d'âge moyen (316) a montré un risque augmenté d'asthme associé au surpoids abdominal et à l'obésité abdominale, indépendamment du statut vis-à-vis de l'allergie. Dans notre étude l'association entre l'incidence de l'asthme et l'adiposité abdominale n'était pas modifiée par le statut vis-à-vis de la rhinite allergique, facteur reconnu comme étant prédictif de l'asthme (319). Dans la Nurses' Health Study, Camargo et al (217), analysant le lien entre l'IMC et l'incidence de l'asthme chez les femmes, n'ont pas retrouvé

d'association entre le rapport du tour de taille sur le tour de hanches après prise en compte de l'IMC. Il a été montré que le tour de taille est mieux corrélée que le rapport du tour de taille sur le tour de hanches aux dépôts adipeux viscéraux mesurés par imagerie.(120, 121)

Asthme et obésité

Il a été suggéré que l'obésité pourrait être associée à un phénotype d'asthme spécifique caractérisé par sa sévérité, son contrôle difficile et sa faible sensibilité aux corticoïdes.(320) Bien que l'obésité puisse être à l'origine de symptômes respiratoires pouvant mimer un asthme (321), il a été démontré que l'obésité n'induisait pas un surdiagnostic d'asthme.(322) (323) Les effets délétères de l'adiposité sont susceptibles d'être cumulatifs au cours du temps et de nécessiter une période de latence pour être observés.

- *Hypothèses physiopathologiques*

o *Effets mécaniques*

Bien que les mécanismes sous-jacents à la relation entre le tissu adipeux abdominal et l'asthme restent à établir, certaines hypothèses peuvent être avancées. Tout d'abord, l'adiposité abdominale peut affecter mécaniquement la compliance du diaphragme et de la paroi thoracique avec pour conséquence une diminution des volumes pulmonaires, en particulier en position couchée. Une ventilation à volumes restreints augmenterait l'hyperréactivité bronchique.(152)

o *Effets biologiques*

D'autre part, le tissu adipeux et plus spécifiquement les dépôts adipeux viscéraux, sont corrélés positivement avec les taux circulants de marqueurs pro-inflammatoires comme la leptine, l'IL6 et le TNF α , et négativement avec des marqueurs anti- inflammatoires tels que l'adiponectine, traduisant un état inflammatoire chronique de bas grade.(324) De façon intéressante, des taux sériques élevés de protéine C-réactive, un marqueur sensible de

l'inflammation systémique de bas grade, ont été associés à l'asthme non allergique mais pas à l'asthme allergique.(233) Les adipokines libérées dans le sérum par le tissu adipeux inflammatoire pourraient en circulant dans les poumons contribuer à l'hyperréactivité bronchique.(152) Chez les femmes, l'asthme a été associé positivement au niveau sérique de leptine (325) et négativement à celui d' adiponectine.(326) En outre comme nous l'avons vu précédemment, une ventilation réduite à la base du poumon peut conduire au collapsus d'unités ventilatoires périphériques en décubitus dorsal. La conséquence est une altération du rapport ventilation-perfusion et une hypoxémie artérielle, ce qui pourrait aggraver l'hypoxie locale présente dans le tissu adipeux des sujets obèses et renforcer l'inflammation systémique associée à l'obésité.(152)

○ *Comorbidités de l'obésité*

Enfin, les comorbidités de l'obésité comme le reflux gastro-œsophagien (224), le syndrome d'apnée du sommeil (327), et l'insulinorésistance (316) pourraient également jouer un rôle dans le lien entre l'adiposité et l'asthme.

Vieillesse, asthme et obésité

Chez les personnes âgées, les effets potentiels de l'adiposité sur l'asthme pourraient être aggravés par les changements liés au vieillissement à la fois de la fonction pulmonaire (328), baisse de la compliance de la paroi thoracique, de l'élasticité pulmonaire et de la pression partielle artérielle en oxygène, et de la composition corporelle, diminution de la masse musculaire parallèlement à l'augmentation de la graisse abdominale.(116) La répartition préférentiellement centrale de la graisse chez les hommes (116) pourrait expliquer en partie la plus forte association entre le surpoids abdominal et l'asthme chez les hommes comparativement aux femmes dans la présente étude. Alors que le surpoids abdominal était plus fréquent chez les hommes, la fréquence de l'obésité abdominale était plus élevée chez les

femmes dans l'étude des 3 Cités corroborant les données de l'étude ObEpi2012 (9). Nous n'avons pas retrouvé d'association indépendante entre l'IMC et le risque d'asthme, tant chez l'homme que chez la femme. La définition de l'obésité chez les personnes âgées est sujet à débat alors que l'association entre l'obésité globale et l'altération de l'état de santé reste incertaine (10). L'IMC n'est pas un marqueur optimal de l'adiposité corporelle chez les personnes âgées, parce que la taille comme la masse maigre diminuent avec l'âge.(329) Des recommandations manquent à ce jour sur la façon d'appliquer les seuils de données anthropométriques pour définir l'obésité chez les personnes âgées.(10) Comme l'ont rapporté d'autres auteurs (329), nos résultats indiquent que la mesure du tour de taille permettait d'identifier les sujets à risque, mieux que l'IMC seul. En cohérence avec la Cardiovascular Health Study (244) nous avons également observé un défaut de traitement de l'asthme chez les sujets âgés de l'étude des 3 Cités. De plus, nous avons noté une proportion relativement élevée de sujets asthmatiques (11,3%) sous β -bloquants en raison de comorbidités cardiovasculaires, traitements pouvant aggraver le bronchospasme. La coexistence de l'asthme avec d'autres maladies cardio-vasculaires ou pulmonaires chroniques peut compliquer son diagnostic chez les personnes âgées.(240) Dans la présente étude, l'exclusion des sujets souffrant de dyspnée ou ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire ne modifiait pas la relation entre le tour de taille et le risque d'asthme. De plus, les résultats étaient inchangés quand l'analyse était restreinte aux non-fumeurs. La mesure spirométrique de la fonction ventilatoire n'ayant pas été réalisée dans notre étude, la réversibilité de l'obstruction bronchique n'a pu être objectivée. Cependant, l'exécution d'une spirométrie efficace chez les personnes âgées est un défi en raison des obstacles techniques et des problèmes d'interprétation (en particulier les changements physiologiques liés à l'âge qui imitent l'obstruction des voies respiratoires, et l'utilisation des équations de référence inappropriées conduisant à un surdiagnostic de l'obstruction).(240) En outre, chez les personnes âgées la

combinaison de l'asthme et de la BPCO (330) est fréquente, en particulier chez les patients atteints d'asthme sévère ou de longue date. Nous avons constaté des symptômes de bronchite chronique chez 25% des sujets asthmatiques. Des proportions similaires ont été rapportées à partir d'études se basant à la fois sur des paramètres cliniques et spirométriques. (244, 330) De plus en plus de données concourent à montrer que l'asthme et la BPCO partagent des facteurs de risque communs tels que l'obésité et les troubles métaboliques.(228, 232, 324) Dans ce contexte il apparaît nécessaire de reconsidérer la « Dutch hypothesis », concept proposé par certains auteurs identifiant l'asthme et la BPCO comme une seule entité.(331)

Limites et forces de l'étude

Le diagnostic et l'âge d'apparition de l'asthme, obtenus à partir d'un questionnaire validé (260), ont été auto-déclarés et donc sont soumis à un biais de déclaration potentiel, surtout chez les personnes âgées. Torén et al (332) ont précédemment rapporté que dans les études de l'asthme à visée étiologique la définition de l'asthme fondée sur l'auto-déclaration du diagnostic par un médecin a une grande spécificité. Par ailleurs, une fiabilité acceptable de la déclaration de l'asthme a été retrouvée chez les sujets âgés, dans une étude comparant l'auto-déclaration de pathologies chroniques avec les observations retrouvées dans les dossiers médicaux.(333) De plus, la prévalence de l'asthme observée dans notre étude est comparable à celle précédemment rapportée chez les personnes âgées.(240, 317)

L'association différentielle que nous avons observée entre l'adiposité abdominale et l'asthme selon le début tardif ou précoce de l'asthme, confirmant des résultats antérieurs (230), indique que le biais de mémoire potentiel n'est sans doute pas la seule raison de l'existence de ces deux phénotypes. La difficulté majeure lorsque l'on étudie l'asthme tardif est le manque de reconnaissance par les cliniciens de la différence entre l'asthme de début tardif et l'asthme diagnostiqué tardivement.(334) Dans la présente étude toutefois, le début de l'asthme était

défini par l'âge à l'apparition des symptômes. Certains participants ont pu être considérés à tort comme non-asthmatiques à l'inclusion et asthmatiques au suivi du fait d'un asthme précoce en rémission qui aurait rechuté. Cependant, ce biais de classement potentiel est susceptible d'être non différentiel et donc aurait tendance à sous-estimer l'association entre le tour de taille et l'incidence de l'asthme. De plus, l'exclusion des sujets présentant des symptômes d'asthme à l'inclusion n'a pas modifié la relation entre l'adiposité abdominale et l'incidence de l'asthme.

Les tests cutanés ou le dosage des IgE sériques pour déterminer la sensibilité à des allergènes spécifiques n'étaient pas disponibles dans la présente étude, pas plus que ne l'était la mesure directe de la masse grasse et de la masse maigre.

Pour des raisons pratiques et éthiques, les méthodes de mesure directes comme la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont difficilement réalisables dans les études à grande échelle, en particulier de sujets âgés. Si la mesure du tour de taille ne permet pas de distinguer, comme le ferait l'imagerie, le tissu adipeux viscéral du tissu adipeux sous-cutané abdominal, le tour de taille a cependant montré dans les deux sexes une forte corrélation avec la graisse abdominale viscérale estimée par l'IRM.(335) Les changements dans la composition corporelle liés au vieillissement peuvent conduire à un phénotype particulier l' « obésité sarcopénique », associant excès de masse grasse et diminution de la masse musculaire.(336) Chez les personnes âgées, l'augmentation de la graisse abdominale avec diminution de la masse et de la force musculaires et infiltration du muscle squelettique par le tissu adipeux, favorise le handicap physique.(336) Dans la présente étude, bien que l'asthme était lié à l'incapacité fonctionnelle, l'association entre le tour de taille et le risque d'asthme était indépendante de ce facteur.

Depuis ce travail de thèse (228), Brumpton et al (337) ont montré après 11 ans de suivi de 25616 sujets d'âge moyen une augmentation de 50% de risque d'incidence de l'asthme

associé à l'obésité abdominale chez les femmes. Cette relation disparaissant chez les hommes après ajustement sur l'IMC. Dans cette étude la définition de l'asthme (réponse à la question « avez-vous eu de l'asthme ? ») ne reposant pas sur la déclaration d'un asthme diagnostiqué par un médecin pourrait avoir une plus faible sensibilité. Par ailleurs, le statut vis-à-vis de l'atopie ou de la rhinite allergique n'était pas pris en compte. Enfin, les sujets de plus de 65 ans ont été exclus de l'étude, ce qui a pu sous-estimer la relation entre l'asthme et l'adiposité abdominale chez les hommes.

En conclusion, dans cette grande étude de cohorte de personnes âgées, nous avons montré que le surpoids abdominal et l'obésité abdominale étaient fortement et indépendamment liés à la prévalence et à l'incidence de l'asthme dans les deux sexes. Compte tenu de l'augmentation parallèle de la proportion de sujets âgés et de la prévalence de l'obésité abdominale dans les pays industrialisés, une population âgée de plus en plus obèse exigera sans aucun doute plus d'attention tant par les chercheurs et les cliniciens que par les décideurs. Les études visant à comprendre l'origine de l'asthme d'apparition tardive et les mécanismes impliqués dans la liaison entre l'adiposité abdominale et l'asthme sont nécessaires.

4.2.4 Fonction ventilatoire, asthme, BPCO et risque cardiométabolique

La notion d'un « continuum cardio-pulmonaire » comme un terrain commun aux maladies cardiovasculaires et respiratoires est un concept en pleine émergence.(4, 338) L'action conjointe de facteurs de risque cardiovasculaires et respiratoires serait à l'origine de ce continuum par l'intermédiaire de processus inflammatoires. Le syndrome métabolique, et en particulier l'obésité abdominale, source de mécanismes pro-inflammatoires, renforce l'hypothèse d'une inflammation systémique de bas grade comme lien pathologique commun.(339) Très récemment, l'incidence de l'asthme chez l'adulte a été associée au

syndrome métabolique.(340) Dans cette étude, Brumpton et al, ont montré que cette relation était principalement due à deux composantes : l'obésité abdominale et l'hyperglycémie ou diabète. L'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, et les facteurs de croissance de type insuline pourraient avoir une influence sur la structure et la fonction de l'appareil respiratoire. L'insuline est connue notamment pour induire une hyper-contraction du muscle lisse bronchique.(341) La coexistence du syndrome métabolique et de la BPCO a également été rapportée.(276, 342, 343) Watz et al (342), ont observé des niveaux sériques plus élevés de protéine C réactive et d'interleukine 6 en présence d'un syndrome métabolique chez des patients atteints de BPCO quelle qu'en soit la sévérité. Dans cette étude, le tour de taille était la composante la plus fortement corrélée à ces facteurs inflammatoires. L'hypothèse d'une relation entre l'obésité abdominale, ses complications métaboliques, et le risque cardiovasculaire passant par l'altération de la fonction ventilatoire a été avancée il ya déjà plusieurs années.(39, 344) Enfin, de façon concomitante à ce travail de thèse (158), une association inverse et linéaire entre le risque de mortalité toutes causes et l'altération de CVF a été observée chez les sujets atteints de syndrome métabolique dans l'étude de cohorte NHANES III.(293) L'ensemble de ces observations suggèrent que la mesure de la fonction ventilatoire pourrait aider à identifier les sujets à haut risque parmi ceux ayant un profil cardiométabolique particulier.

5 Conclusion

En conclusion, ce travail a permis de mieux comprendre la relation entre l'adiposité abdominale, facteur de risque cardiométabolique majeur, et le déclin de la fonction ventilatoire ainsi que le développement de l'asthme chez l'adulte. Nos résultats indiquent (i) une altération de la fonction ventilatoire en présence d'un syndrome métabolique, relation reposant essentiellement sur l'obésité abdominale indépendamment entre autres de l'IMC et du tabagisme (ii) un déclin accéléré de la fonction ventilatoire associé au gain d'adiposité abdominale mesurée par le tour de taille (iii) un risque augmenté d'asthme de début tardif associé au surpoids abdominal et à l'obésité abdominale dans les deux sexes.

Nos résultats, sans en faire la démonstration, renforcent l'hypothèse d'une relation entre l'obésité abdominale et le risque cardiovasculaire passant par l'altération de la fonction pulmonaire. Des études longitudinales sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

Ces résultats pourraient à terme contribuer à la prévention des pathologies chroniques respiratoires et cardiovasculaires en aidant à identifier les sujets à risque et en améliorant les connaissances sur leurs facteurs de risque modifiables. Chez les sujets obèses, une réduction pondérale même modeste a montré son efficacité dans l'amélioration de la symptomatologie asthmatique et permettrait un moindre recours aux traitements médicamenteux.(324) Aussi, les stratégies de prévention visant notamment à augmenter l'activité physique et réduire la ration calorique, tant à l'échelle individuelle que populationnelle, sont à encourager.

Connaissances scientifiques antérieures à la thèse	Éléments contributifs de la thèse	Résultats postérieurs à la thèse
<p>L'altération de la fonction ventilatoire comme le syndrome métabolique sont associés à un risque cardiovasculaire accru. Les rares études populationnelles portant sur la relation entre ces deux facteurs ont montré une plus grande fréquence de trouble ventilatoire restrictif en présence de syndrome métabolique. (159-161) Ces études ne permettaient pas de connaître la contribution respective de chacune des composantes du syndrome métabolique dans cette relation.</p>	<p>La relation entre l'altération de la fonction ventilatoire et le syndrome métabolique est essentiellement due à l'obésité abdominale. Cette composante est associée à un risque augmenté de trouble ventilatoire obstructif et de trouble ventilatoire restrictif, dans les deux sexes, indépendamment de l'IMC et du statut tabagique.</p>	<p>La relation entre le trouble ventilatoire obstructif, la sévérité de l'obstruction bronchique, et le syndrome métabolique est essentiellement médiée par l'obésité abdominale. (288, 289)</p>
<p>Plusieurs études longitudinales avaient rapporté une relation inverse entre l'IMC et le déclin de la fonction ventilatoire. La relation entre le déclin du VEMS et le tour de taille était peu connue. (34, 35)</p>	<p>L'augmentation du tour de taille est associée au déclin accéléré du VEMS dans les deux sexes, indépendamment de l'IMC, de l'activité physique et du statut tabagique.</p>	<p>Confirmation de cette relation inverse, indépendamment de la masse maigre(314) ou de l'IMC(315).</p>
<p>L'association entre l'obésité globale et l'incidence de l'asthme a été retrouvée dans plusieurs grandes cohortes, particulièrement chez les femmes. Seules quelques études transversales ont rapporté une relation entre le tour de taille et l'asthme chez l'adulte.(225, 230, 231, 256, 257, 316)</p>	<p>Un risque augmenté d'asthme de début tardif est associé au surpoids abdominal et à l'obésité abdominale dans les deux sexes.</p>	<p>Confirmation de l'association, indépendante de l'IMC, entre l'obésité abdominale et l'incidence de l'asthme à l'âge adulte chez les femmes.(337)</p>

6 Références

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 1 Chronic disease-prevention and control. 2 Chronic disease- epidemiology. 3 Chronic disease-mortality. 4 Cost of illness. 5 Delivery of health care. World Health Organization. 2011.
2. The global burden of disease: 2004 update. 1. Cost of illness. 2. World health- statistics. 3. Mortality- trends. World Health Organization. 2008.
3. Bousquet J, Dahl R, Khaltsev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *The European respiratory journal*. 2007;29:233-9.
4. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34:2795-803.
5. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, Holguin F, McClellan WM, Vaccarino LV. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *The American journal of cardiology*. 2008;101:1247-52.
6. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640-6.
7. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63-70.
8. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 1. Risk factors. 2. World health. 3. Epidemiology. 4. Risk assessment. 5. Mortality - trends. 6. Morbidity - trends. 7. Data analysis, Statistical. World Health Organization. 2009.
9. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Une enquête INSERM/KANTAR HEALTH/ROCHE. 2012.
10. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V, et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1011-29.
11. Gutierrez-Fisac JL, Lopez E, Banegas JR, Graciani A, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res*. 2004;12:710-5.
12. ORS Aquitaine G, Midi-Pyrénées, Pays de la Loire. Fédération nationale des observatoires régionaux de la santé (FNORS). Vieillesse des populations et état de santé dans les régions de France: principales évolutions, état de santé et pathologies, aide et soins aux personnes âgées. Collection "Les études du réseau des ORS". 2008.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.
14. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.
15. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal*. 2012;40:1324-43.
16. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Anto JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70%

- as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*.2008;63:1040-5.
17. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. The American review of respiratory disease.1991;144:1202-18.
 18. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
 19. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. The European respiratory journal. 1995;8:492-506.
 20. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011.
 21. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1316-25.
 22. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*.2006;1:253-60.
 23. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. The American review of respiratory disease. 1977;115:195-205.
 24. Dockery DW, Speizer FE, Ferris BG, Jr., Ware JH, Louis TA, Spiro A, 3rd. Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. The American review of respiratory disease.1988;137:286-92.
 25. Camilli AE, Burrows B, Knudson RJ, Lyle SK, Lebowitz MD. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Effects of smoking and smoking cessation. The American review of respiratory disease. 1987;135:794-9.
 26. Ramsay SE, Whincup PH, Lennon LT, Morris RW, Wannamethee SG. Longitudinal associations of socioeconomic position in childhood and adulthood with decline in lung function over 20 years: results from a population-based cohort of British men. *Thorax*. 2011;66:1058-64.
 27. Johannessen A, Eagan TM, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Socioeconomic risk factors for lung function decline in a general population. The European respiratory journal. 2010;36:480-7.
 28. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*.2013;22:44-52.
 29. Pelkonen M, Notkola IL, Lakka T, Tukiainen HO, Kivinen P, Nissinen A. Delaying decline in pulmonary function with physical activity: a 25-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:494-9.
 30. Burchfiel CM, Marcus EB, Sharp DS, Enright PL, Rodriguez BL, Masaki KH, et al. Characteristics associated with rapid decline in forced expiratory volume. *Ann Epidemiol*. 1996;6:217-27.
 31. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Body weight and weight gain related to pulmonary function decline in adults: a six year follow up study. *Thorax*. 1993;48:375-80.
 32. Bottai M, Pistelli F, Di Pede F, Carrozzi L, Baldacci S, Matteelli G, et al. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur Respir J*. 2002;20:665-73.

33. Chinn S, Jarvis D, Melotti R, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Anto JM, et al. Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. *Lancet*. 2005;365:1629-35; discussion 00-1.
34. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:979-85.
35. Rossi A, Fantin F, Di Francesco V, Guariento S, Giuliano K, Fontana G, et al. Body composition and pulmonary function in the elderly: a 7-year longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1423-30.
36. Shaaban R, Kony S, Driss F, Leynaert B, Soussan D, Pin I, et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respir Med*. 2006;100:2112-20.
37. Ahmadi-Abhari S KS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2014;179:48-56.
38. Joost O, Wilk JB, Cupples LA, Harmon M, Shearman AM, Baldwin CT, et al. Genetic loci influencing lung function: a genome-wide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:795-9.
39. Higgins M, Keller JB, Wagenknecht LE, Townsend MC, Sparrow D, Jacobs DR, Jr., et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationships in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest*. 1991;99:315-22.
40. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J*. 2007;30:616-22.
41. Lange P, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P, Appleyard M. Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J*. 1991;4:1080-7.
42. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002 ;106:2555-60.
43. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*.2005;83:8-13.
44. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampal KG, et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:390-8.
45. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Bmj*. 1996;313:711-5; discussion 5-6.
46. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W, Jr., Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118:656-64.
47. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L. Reduced lung function predicts increased fatality in future cardiac events. A population-based study. *Journal of internal medicine*.2006;260:560-7.
48. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:1171-81.
49. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Moller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmo, Sweden. *Circulation*. 2001;103:3086-91.

50. Engstrom G, Wollmer P, Valind S, Hedblad B, Janzon L. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study 'Men born in 1914'. *J Hypertens.* 2001;19:1203-8.
51. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *International journal of epidemiology.* 2001;30:145-51.
52. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest.* 2006;130:1642-9.
53. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *International journal of epidemiology.* 2004;33:743-8.
54. Schanen JG, Iribarren C, Shahar E, Punjabi NM, Rich SS, Sorlie PD, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax.* 2005;60:633-8.
55. Toren K, Lindholm NB. Do patients with severe asthma run an increased risk from ischaemic heart disease? *International journal of epidemiology.* 1996;25:617-20.
56. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005;128:2068-75.
57. Engstrom G, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity: longitudinal and cross-sectional results from 'Men born in 1914', Sweden. *Atherosclerosis.* 2001;155:237-43.
58. Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetiere P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med.* 2001;161:1669-76.
59. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis.* 2005;180:367-73.
60. Zureik M, Kony S, Neukirch C, Courbon D, Leynaert B, Vervloet D, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine is associated with increased common carotid intima-media thickness in men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2004;24:1098-103.
61. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2181-5.
62. Enright PL, Kronmal RA, Smith VE, Gardin JM, Schenker MB, Manolio TA. Reduced vital capacity in elderly persons with hypertension, coronary heart disease, or left ventricular hypertrophy. The Cardiovascular Health Study. *Chest.* 1995;107:28-35.
63. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-61.
64. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal.* 2003;21:1012-6.
65. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005;26:1887-94.
66. Sharp DS, Masaki K, Burchfiel CM, Yano K, Schatz IJ. Prolonged QTc interval, impaired pulmonary function, and a very lean body mass jointly predict all-cause mortality in elderly men. *Ann Epidemiol.* 1998;8:99-106.

67. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respiratory medicine*. 1995;89:79-84.
68. Rosero SZ, Zareba W, Moss AJ, Robinson JL, Hajj Ali RH, Locati EH, et al. Asthma and the risk of cardiac events in the Long QT syndrome. Long QT Syndrome Investigative Group. *The American journal of cardiology*. 1999;84:1406-11.
69. Zulli R, Donati P, Nicosia F, De Vecchi M, Tantucci C, Romanelli G, et al. Increased QT dispersion: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med*. 2006;1:279-86.
70. Marcus EB, Curb JD, MacLean CJ, Reed DM, Yano K. Pulmonary function as a predictor of coronary heart disease. *American journal of epidemiology*. 1989;129:97-104.
71. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127:1952-9.
72. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism*. 1996;45:699-706.
73. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 1999 ;159:1104-9.
74. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale*. 1947;30.
75. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Annals of medicine*. 1992;24:465-8.
76. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.
77. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*. 1989;149:1514-20.
78. Stern MP. The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy! *Diabetologia*. 1994 ;37:956-8.
79. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179-84.
80. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes care*. 2005;28:385-90.
81. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002;288:2709-16.
82. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110:1245-50.
83. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066-72.

84. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jago B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2008;102:188-91.
85. Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetiere P, et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes & metabolism*. 2006;32:475-9.
86. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of internal medicine*. 2004;164:1066-76.
87. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
88. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes care*. 2002;25:1790-4.
89. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1 : Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health organization, Department of noncommunicable disease surveillance; Geneva. 1999.
90. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
91. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285:2486-97.
92. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
93. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
94. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2007;33:405-13.
95. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes & metabolism*. 2003;29:526-32.
96. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287:356-9.
97. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003;52:2160-7.
98. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:2363-9.
99. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.

100. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*.1985;34:1055-8.
101. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology*.1997;145:614-9.
102. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC, Jr., et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116:1942-51.
103. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*.2005;366:1640-9.
104. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-20.
105. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT, et al. Waist Circumference and Mortality. *Am J Epidemiol*. 2008 ;167:1465-75.
106. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
107. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1310-7.
108. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:2087-94.
109. Garrow J. Obesity and related diseases. Londres (Royaume-Uni), Churchill Livingstone. 1988:1-16.
110. Consultations OMS sur l'obésité (1997 : Genève, Suisse). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale : rapport d'une consultation de l'OMS. OMS, Série de Rapports techniques; 894. 1997.
111. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio. report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. 2008:39.
112. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:379-84.
113. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr*. 2010 ;64:35-41.
114. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.2010;95:1777-85.
115. Expertise collective. Obésité: bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. Les éditions Inserm, 2006.
116. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:6-15.
117. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:463-7.

118. Han TS, McNeill G, Seidell JC, Lean ME. Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*.1997;21:587-93.
119. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*. 1995;311:158-61.
120. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73:460-8.
121. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* (1985).1992;72:787-95.
122. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*.2006;23:469-80.
123. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-9; quiz 20.
124. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & metabolism*.2008;34:2-11.
125. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004;14:589-600.
126. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:961-7.
127. Junquero D, Rival Y. [Metabolic syndrome: which definition for what treatment(s)?]. *Med Sci (Paris)*. 2005;21:1045-53.
128. Alberti KG, Zimmet PZ. Should we dump the metabolic syndrome? No. *BMJ*.2008;336:641.
129. Gale EA. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. *BMJ*. 2008;336:640.
130. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1684-99.
131. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? The DECODE Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2007;14:192-9.
132. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care*. 2006;29:1689- 92; discussion 93-6.
133. Sparrow D, Weiss ST, Vokonas PS, Cupples LA, Ekerdt DJ, Colton T. Forced vital capacity and the risk of hypertension. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1988;127:734-41.
134. Guize L, Benetos A, Thomas F, Malmejac A, Ducimetiere P. [Cholesterolemia and total, cardiovascular and cancer mortality. Study of a cohort of 220,000 people]. *Bull Acad Natl Med*.1998;182:631-47; discussion 47-50.
135. Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2002;155:842-8.
136. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514-9.

137. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J.* 1998;12:641-5.
138. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care.* 2004;27:2966-70.
139. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *Journal of internal medicine.* 2003;253:574-81.
140. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Brancati FL. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2005;28:1472-9.
141. Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Schnohr P, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J.* 1990;3:288-92.
142. Davis WA, Knuiaman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004;27:752-7.
143. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia.* 2004;47:195-203.
144. Wise RA, Enright PL, Connett JE, Anthonisen NR, Kanner RE, Lindgren P, et al. Effect of weight gain on pulmonary function after smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:866-72.
145. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol.* 2004;159:1140-9.
146. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest.* 2006;129:853-62.
147. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:35-9.
148. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman JA. Waist circumference associated with pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:216-21.
149. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest.* 1997;111:891-8.
150. Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, Bissoli L, Olivieri M, et al. Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:827-31.
151. Cotes JE, Chinn DJ, Reed JW. Body mass, fat percentage, and fat free mass as reference variables for lung function: effects on terms for age and sex. *Thorax.* 2001;56:839-44.
152. Shore SA. Environmental perturbations: Obesity. *Compr Physiol.* 2011;1:263-82.
153. Sutherland TJ, Goulding A, Grant AM, Cowan JO, Williamson A, Williams SM, et al. The effect of adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry on lung function. *Eur Respir J.* 2008;32:85-91.
154. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108:206-11.

155. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res.* 2003;11:135-42.
156. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Archives of internal medicine.* 2002;162:2074-9.
157. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *The American journal of clinical nutrition.* 2002;76:743-9.
158. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jegou B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:509-16.
159. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1654-61.
160. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A Possible Association between Suspected Restrictive Pattern as Assessed by Ordinary Pulmonary Function Test and The Metabolic Syndrome. *Chest.* 2008;134:712-8.
161. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:760-5.
162. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol.* 1990;131:1017-27.
163. Wu Y, Vollmer WM, Buist AS, Tsai R, Cen R, Wu X, et al. Relationship between lung function and blood pressure in Chinese men and women of Beijing and Guangzhou. PRC-USA Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. *Int J Epidemiol.* 1998;27:49-56.
164. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *The European respiratory journal.* 2002 ;20:1406-12.
165. Chinn DJ, Cotes JE, Reed JW. Longitudinal effects of change in body mass on measurements of ventilatory capacity. *Thorax.* 1996;51:699-704.
166. Wang ML, McCabe L, Petsonk EL, Hankinson JL, Banks DE. Weight gain and longitudinal changes in lung function in steel workers. *Chest.* 1997;111:1526-32.
167. Morgan WK, Reger RB. Rise and fall of the FEV(1). *Chest.* 2000;118:1639-44.
168. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, Pede FD, Baldacci S, Maio S, et al. Changes in obesity status and lung function decline in a general population sample. *Respiratory medicine.* 2008;102:674-80.
169. Global strategy for asthma management and prevention, Global initiative for asthma (GINA) 2012.
170. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1992;89:23-30.
171. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *The New England journal of medicine.* 2006;355:2226-35.
172. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004;59:469-78.
173. Annesi-Maesano I. [Epidemiology of asthma in the world and in France]. *Rev Prat.* 2011;61:329-35.

174. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *The European respiratory journal*. 1995;8:483-91.
175. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1994;7:954-60.
176. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *The European respiratory journal*. 1996;9:687-95.
177. Delmas MC, Fuhrman C. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir*. 2010;27:151-9.
178. Delmas M, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Fuhrman C. Asthma: prevalence and impact on daily activity. Analysis of the 2003 French Decennial Health Interview Survey. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. 2008.
179. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants. Rapport n°549 (biblio n°1820), Irdes. 2011.
180. Fuhrman C, Jougla E, Uhry Z, Delmas MC. Deaths with asthma in France, 2000-2005: a multiple-cause analysis. *J Asthma*. 2009;46:402-6.
181. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature*. 1999;402:B2-4.
182. Brogger J, Bakke P, Eide GE, Johansen B, Andersen A, Gulsvik A. Long-term changes in adult asthma prevalence. *The European respiratory journal*. 2003;21:468-72.
183. Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy*. 2006;61:454-60.
184. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010;65:152-67.
185. Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study. *American journal of epidemiology*. 2010;172:728-36.
186. Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax*. 2005;60:545-8.
187. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics*. 2009;123:S131-45.
188. Bjerg A, Sandstrom T, Lundback B, Ronmark E. Time trends in asthma and wheeze in Swedish children 1996-2006: prevalence and risk factors by sex. *Allergy*. 2010;65:48-55.
189. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005;83:548-54.
190. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104:1139-46.
191. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104:895-901.
192. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
193. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *The New England journal of medicine*. 1995;333:894-900.
194. Laprise C, Bouzigon E. The genetics of asthma and allergic diseases: pieces of the puzzle are starting to come together. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:461-2.

195. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:35-43.
196. Wahn U, Bergmann RL, Nickel R. Early life markers of atopy and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28 :20-1;discussion 32-6.
197. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *The New England journal of medicine.*2003;349:1414-22.
198. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.*2001;357:752-6.
199. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA : the journal of the American Medical Association.*2002;288:963-72.
200. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *The New England journal of medicine.*2002;347:869-77.
201. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.*1999;54:268-72.
202. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ.* 2001;322:390-5.
203. de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy.*2005;60:619-25.
204. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *The New England journal of medicine.*2000;343:538-43.
205. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet.*1997;349:1465-9.
206. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2004;10:57-61.
207. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology.* 1997;8:293-7.
208. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax.*1995;50:260-4.
209. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.*2005;115:1109-17; quiz 18.
210. Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.*2012;12:201-10.
211. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.*2011;377:557-67.
212. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *The Journal of allergy and clinical immunology.*2005;116:1235-41.
213. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Sorensen TI, Posthuma D, Skadhauge LR, et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy.*2007;62:1199-204.
214. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest.* 2002;122:1256-63.

215. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax*.1999;54:396-402.
216. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*.2005;115:897-909; quiz 10.
217. Camargo CA, Jr., Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159:2582-8.
218. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155:191-7.
219. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:165-74.
220. Coogan PF, Palmer JR, O'Connor GT, Rosenberg L. Body mass index and asthma incidence in the Black Women's Health Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:89-95.
221. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respiratory medicine*.2003;97:273-80.
222. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J*. 2004;24:740-4.
223. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160:969-76.
224. Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004;24:116-21.
225. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterstrom O. Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample. *Respir Med*. 2004;98:1108-16.
226. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:661-6.
227. Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *The European respiratory journal*.2006;28:763-71.
228. Leone N, Courbon D, Berr C, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Alperovitch A, et al. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and longitudinal results: the 3C study. *Obesity*.2012;20:628-35.
229. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:112-9.
230. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, Delfino RJ, Gilliland F, McConnell R, et al. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. *Thorax*.2009;64:889-93.
231. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1284-91.
232. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *The Journal of allergy and clinical immunology*.2008;121:1087-93; quiz 94-5.

233. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jogi R, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax*. 2005;60:451-4.
234. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*.2006;130:890-5.
235. Rackemann FM. A working classification of asthma. *The American journal of medicine*. 1947;3:601-6.
236. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804-13.
237. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy*. 2002;57:607-13.
238. Johansson SG, Lundahl J. Asthma, atopy, and IgE: what is the link? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:89-90.
239. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:101-8.
240. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010;376:803-13.
241. Eagan TM, Brogger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:603-12.
242. Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Chest*.1997;111:303-10.
243. United Nations; Report of the Second World Assembly on Ageing. Madrid, Spain : United Nations; 2002.
244. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Cardiovascular Health Study Research Group*. *Chest*. 1999;116:603-13.
245. Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *The American journal of medicine*.2009;122:6-11.
246. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest*.1991;100:935-42.
247. Reed CE. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *The Journal of allergy and clinical immunology*.1999;103:539-47.
248. Connolly MJ, Shaw L. Respiratory disease in old age: research into Ageing Workshop, London, 1998. *Age Ageing*.2000;29:281-5.
249. Dantzer C, Tessier JF, Nejari C, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Mortality of elderly subjects with self-reported asthma in a French cohort, 1991-1996. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:57-63.
250. Vignola AM, Scichilone N, Bousquet J, Bonsignore G, Bellia V. Aging and asthma: pathophysiological mechanisms. *Allergy*.2003;58:165-75.
251. Tessier JF, Nejari C, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. [The epidemiology of asthma in the elderly. Apropos of a review of the literature]. *Rev Mal Respir*.1993;10:423-31.
252. Radenne F, Verkindre C, Tonnel AB. [Asthma in the elderly]. *Rev Mal Respir*. 2003;20:95-103.
253. Allen SC, Jain M, Ragab S, Malik N. Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. *Age Ageing*. 2003;32:299-302.

254. Nejari C, Tessier JF, Barberger-Gateau P, Jacqmin H, Dartigues JF, Salamon R. Functional status of elderly people treated for asthma-related symptoms: a population based case-control study. *The European respiratory journal*.1994;7:1077-83.
255. Harris TB. Invited commentary: body composition in studies of aging: new opportunities to better understand health risks associated with weight. *American journal of epidemiology*. 2002;156:122-4; discussion 5-6.
256. Del-Rio-Navarro BE, Fanghanel G, Berber A, Sanchez-Reyes L, Estrada-Reyes E, Sienna-Monge JJ. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13:118-23.
257. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest*. 2005;128:3048-54.
258. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jago B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care*. 2007;30:2381-7.
259. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22:316-25.
260. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J*. 2005;26:28-35.
261. Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 2007;195:129-37.
262. Kogevinas M, Anto JM, Tobias A, Alonso J, Soriano J, Almar E, et al. Respiratory symptoms, lung function and use of health services among unemployed young adults in Spain. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11:1363-8.
263. The Criteria Committee for the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels Ninth Edition. Little Brown and Compagny. 1994:253-5.
264. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol*. 1966;21:556-9.
265. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, Rochat MK, Braun J, Held L, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18-80 years. *Eur Respir J*. 2008;31:860-8.
266. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*.1986;1:307-10.
267. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005;112:862-9.
268. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:910-8.
269. Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Andres R, Tucker KL. Food patterns measured by factor analysis and anthropometric changes in adults. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:504-13.
270. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
271. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38:52-63.

272. Lindblad U, Langer RD, Wingard DL, Thomas RG, Barrett-Connor EL. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women. *Am J Epidemiol.* 2001;153:481-9.
273. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:3120-7.
274. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:962-9.
275. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2008;31:741-6.
276. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005;25:226-32; discussion 33-4.
277. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest.* 1995;107:1298-302.
278. Chen R, Tunstall-Pedoe H, Bolton-Smith C, Hannah MK, Morrison C. Association of dietary antioxidants and waist circumference with pulmonary function and airway obstruction. *Am J Epidemiol.* 2001;153:157-63.
279. Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:399-406.
280. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. *Epidemiology. Thorax.* 2008;63:649-54.
281. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007;30:1647-52.
282. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax.* 2008;63:1110-7.
283. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med.* 2003;114:758-62.
284. Lee HM, Le TV, Lopez VA, Wong ND. The Association of C-Reactive Protein to Reduced Forced Vital Capacity in a Non-Smoking U.S. Population with Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:2000-2.
285. Nakamura H, Ito H, Egami Y, Kaji Y, Maruyama T, Koike G, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79:330-6.
286. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax.* 2003;58:695-8.
287. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003;29:226-34.
288. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The European respiratory journal.* 2010;35:317-23.
289. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med.* 2010;49:2093-9.

290. Yeh F, Dixon AE, Marion S, Schaefer C, Zhang Y, Best LG, et al. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes care*.2011;34:2306-13.
291. Park HY, Lim SY, Hwang JH, Choi JH, Koh WJ, Sung J, et al. Lung function, coronary artery calcification, and metabolic syndrome in 4905 Korean males. *Respiratory medicine*. 2010;104:1326-35.
292. Scarlata S, Fimognari FL, Cesari M, Giua R, Franco A, Pasqualetti P, et al. Lung function changes in older people with metabolic syndrome and diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:894-900.
293. Lee HM, Chung SJ, Lopez VA, Wong ND. Association of FVC and total mortality in US adults with metabolic syndrome and diabetes. *Chest*. 2009;136:171-6.
294. Steele RM, Finucane FM, Griffin SJ, Wareham NJ, Ekelund U. Obesity is associated with altered lung function independently of physical activity and fitness. *Obesity*. 2009;17:578-84.
295. Tabak C, Spijkerman AM, Verschuren WM, Smit HA. Does educational level influence lung function decline (Doetinchem Cohort Study)? *The European respiratory journal*. 2009;34:940-7.
296. Sparrow D, Rosner B, Cohen M, Weiss ST. Alcohol consumption and pulmonary function. A cross-sectional and longitudinal study. *The American review of respiratory disease*.1983;127:735-8.
297. Cohen BH, Celentano DD, Chase GA, Diamond EL, Graves CG, Levy DA, et al. Alcohol consumption and airway obstruction. *The American review of respiratory disease*.1980;121:205-15.
298. Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G, et al. Pulmonary function is influenced by heavy alcohol consumption. *The American review of respiratory disease*. 1988;137:1119-23.
299. Tabak C, Smit HA, Rasanen L, Fidanza F, Menotti A, Nissinen A, et al. Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries. *Epidemiology*.2001;12:239-45.
300. Marcon A, Corsico A, Cazzoletti L, Bugiani M, Accordini S, Almar E, et al. Body mass index, weight gain, and other determinants of lung function decline in adult asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*.2009;123:1069-74, 74 e1-4.
301. Shimokata H, Andres R, Coon PJ, Elahi D, Muller DC, Tobin JD. Studies in the distribution of body fat. II. Longitudinal effects of change in weight. *Int J Obes (Lond)*.1989;13:455-64.
302. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract*.2004;58:573-80.
303. Piper AJ, Grunstein RR. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108:199-205.
304. Balkau B, Picard P, Vol S, Fezeu L, Eschwege E. Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over 9 years: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes care*. 2007;30:1901-3.
305. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104:3052-6.
306. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens*. 2002;20:1245-50.

307. Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, Kyotani S, Nakanishi N, Ishida Y. Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest*. 1999;116:1575-81.
308. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*. 2007;62:515-20.
309. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:626-32.
310. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *The American review of respiratory disease*. 1986;133:974-80.
311. Clarke R, Shipley M, Lewington S, Youngman L, Collins R, Marmot M, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *American journal of epidemiology*. 1999;150:341-53.
312. Weiss ST, Ware JH. Overview of issues in the longitudinal analysis of respiratory data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:S208-11.
313. Dockery DW, Brunekreef B. Longitudinal studies of air pollution effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:S250-6.
314. Rossi AP, Watson NL, Newman AB, Harris TB, Kritchevsky SB, Bauer DC, et al. Effects of body composition and adipose tissue distribution on respiratory function in elderly men and women: the health, aging, and body composition study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2011;66:801-8.
315. Sato M, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, et al. Retrospective analysis of the relationship between decline in FEV(1) and abdominal circumference in male smokers: the Takahata study. *Int J Med Sci*. 2013;10:1-7.
316. Husemoen LL, Glumer C, Lau C, Pisinger C, Morch LS, Linneberg A. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy*. 2008;63:575-82.
317. Nejjarri C, Tessier JF, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Salamon R. Prevalence of self-reported asthma symptoms in a French elderly sample. *Respir Med*. 1996;90:401-8.
318. Lundback B, Ronmark E, Jonsson E, Larsson K, Sandstrom T. Incidence of physician-diagnosed asthma in adults--a real incidence or a result of increased awareness? Report from The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2001;95:685-92.
319. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372:1049-57.
320. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does Obesity Produce a Distinct Asthma Phenotype? *J Appl Physiol*. 2010;108:6.
321. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Archives of internal medicine*. 2002;162:1477-81.
322. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Cmaj*. 2008;179:1121-31.
323. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010;137:1316-23.
324. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:8-21.
325. Sood A, Ford ES, Camargo CA, Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61:300-5.

326. Sood A, Qualls C, Schuyler M, Thyagarajan B, Steffes MW, Smith LJ, et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:41-7.
327. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009;33:897-906.
328. Harrington J, Lee-Chiong T. Obesity and aging. *Clin Chest Med.* 2009;30:609-14.
329. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2001;25:1730-5.
330. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728-35.
331. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest.* 2004;12:96S-104S;discussion 59S-61S.
332. Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest.* 1993;104:600-8.
333. Leikauf J, Federman AD. Comparisons of self-reported and chart-identified chronic diseases in inner-city seniors. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1219-25.
334. Ayres JG. Late onset asthma. *Bmj.* 1990;300:1602-3.
335. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK, Aitken SW, Prentice AM, Jebb SA. Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obes Facts.* 2011;4:9-15.
336. Lorenzo C. Body composition and physical function in older adults. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:211-2.
337. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *The European respiratory journal.* 2013;41:323-9.
338. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol.* 2010;145:172-6.
339. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes & metabolism.* 2008;34:447-54.
340. Brumpton BM, Camargo CA, Jr., Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *The European respiratory journal.* 2013;42:1495-502.
341. Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44:270-5.
342. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.* 2009;136:1039-46.
343. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *The European respiratory journal.* 2008;31:204-12.
344. Weiss ST. Pulmonary function as a phenotype physiologic marker of cardiovascular morbidity and mortality. *Chest.* 1991;99:265-6.

7 Annexes

ANNEXE 1

Lung Function Impairment and Metabolic Syndrome

The Critical Role of Abdominal Obesity

Nathalie Leone¹, Dominique Courbon¹, Frédérique Thomas², Kathy Bean², Bertrand Jégo², Bénédicte Leynaert¹, Louis Guize^{2†}, and Mahmoud Zureik¹

¹INSERM U700, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Université Denis Diderot, Paris VII, Paris, France; and ²Investigations Préventives et Cliniques, Paris, Ile de France, Paris, France

Rationale: Increased risk for cardiovascular morbidity and mortality has been related to both lung function impairment and metabolic syndrome. Data on the relationship between lung function and metabolic syndrome are sparse.

Objectives: To investigate risk for lung function impairment according to metabolic syndrome traits.

Methods: This cross-sectional population-based study included 121,965 men and women examined at the Paris Investigations Préventives et Cliniques Center between 1999 and 2006. The lower limit of normal was used to define lung function impairment (FEV₁ or FVC < lower limit of normal). Metabolic syndrome was assessed according to the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute statement.

Measurements and Main Results: We used a logistic regression model and principal component analysis to investigate the differential associations between lung function impairment and specific components of metabolic syndrome. Lung function impairment was associated with metabolic syndrome (prevalence = 15.0%) independently of age, sex, smoking status, alcohol consumption, educational level, body mass index, leisure-time physical activity, and cardiovascular disease history (odds ratio [OR] [95% confidence interval], 1.28 [1.20–1.37] and OR, 1.41 [1.31–1.51] for FEV₁ and FVC, respectively). Three factors were identified from factor analysis: “lipids” (low high-density lipoprotein cholesterol, high triglycerides), “glucose–blood pressure” (high fasting glycemia, high blood pressure), and “abdominal obesity” (large waist circumference). All factors were inversely related to lung function, but abdominal obesity was the strongest predictor of lung function impairment (OR, 1.94 [1.80–2.09] and OR, 2.11 [1.95–2.29], for FEV₁ and FVC, respectively). Similar results were obtained for women and men.

Conclusions: We found a positive independent relationship between lung function impairment and metabolic syndrome in both sexes, predominantly due to abdominal obesity. Further studies are required to clarify the underlying mechanisms.

Keywords: lung function tests; metabolic syndrome; abdominal fat; principal component analysis; epidemiologic studies

There is increasing evidence that impaired lung function is more than a simple reflection of airflow limitation; it may also be a marker of premature death (1). Several large prospective studies have shown that lung function impairment was predictive of increased cardiovascular morbidity and mortality, independent of smoking (2–4). Positive associations with lung function

AT A GLANCE COMMENTARY

Scientific Knowledge on the Subject

Lung function impairment and metabolic syndrome have been associated with an increased risk for cardiovascular disease. However, data on the relationship between lung function impairment and metabolic syndrome are sparse.

What This Study Adds to the Field

In a large-scale population-based study, we found a positive relationship between lung function impairment and metabolic syndrome, due mainly to abdominal obesity and independent of major cardiovascular risk factors, including body mass index.

impairment have been reported for major cardiovascular risk factors, such as hypertension (5, 6), type II diabetes mellitus (7–9), low-density lipoprotein cholesterol (10), and overall obesity (11, 12). Impaired lung function has also been shown to be predictive of atherosclerosis (13) and arterial stiffening (14), suggestive of parallel remodeling in the lung and the large arteries. Metabolic syndrome comprises a cluster of metabolically related cardiovascular risk factors (15): abdominal obesity, hyperglycemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, and high arterial blood pressure. It has been associated with an increased risk of coronary heart disease in middle-aged subjects (16). The definition of metabolic syndrome remains a matter of debate (17), but a key conceptual advance in recent years has been the change in focus from insulin resistance (18) to abdominal adiposity as the core component of the metabolic abnormalities (19). The mechanisms underlying the relationship between impaired lung function and cardiovascular risk are unclear. Metabolic syndrome, or specific combinations of its components, may play a key role in this relationship, as metabolic syndrome is unlikely to be a homogeneous entity (20). Few data are available on the association between lung function impairment and metabolic syndrome (21–23). We therefore performed a large-scale French population-based study (1) to estimate the association between lung function impairment and metabolic syndrome, and (2) to determine the differential relationships between lung function impairment and specific components of the syndrome, including abdominal obesity in particular.

METHODS

Subjects

Between January 1999 and December 2006, 157,568 subjects living in the Paris area underwent a health examination at the Paris Investigations Préventives et Cliniques Center, as previously reported (24). After the exclusion of subjects lacking lung function measurements (n = 23,118), metabolic syndrome criteria (n = 4,945), and values for other covariates (n = 51), the study sample consisted of 129,454 subjects. Subjects with

(Received in original form July 31, 2008; accepted in final form January 7, 2009)

[†]Deceased.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Nathalie Leone, M.D., INSERM U700, Faculté de Médecine Xavier Bichat, 16 rue Henri Huchard, BP 416, 75018 Paris, France. E-mail: nathalie.leone@inserm.fr

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.atsjournals.org

Am J Respir Crit Care Med Vol 179, pp 509–516, 2009

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.200807-1195OC on January 8, 2009
Internet address: www.atsjournals.org

a history of lung cancer ($n = 181$), lung or pleural surgery ($n = 740$), pulmonary embolism ($n = 551$), lung tuberculosis ($n = 2,606$), or sarcoidosis ($n = 354$), and pregnant women ($n = 145$) were also excluded. We avoided bias related to illness-induced weight loss (25) by excluding underweight subjects ($n = 3,301$) with a body mass index (BMI) below 18.5 kg/m^2 . Finally, 121,965 subjects (mean age, 45.7 ± 12.3 yr; range, 16–96; men, 66.3%) were retained for analysis. Subjects lacking data for lung function were older, more likely to be women, less educated, never to have smoked, sedentary, and with a lower frequency of metabolic syndrome and respiratory diseases history than those for whom such measurements were available. No difference was observed for overall obesity (see Table E1 in the online supplement). All subjects gave their informed consent at the time of the examination and the Comité National d'Informatique et des Libertés (French Data Protection Agency) authorized these analyses.

Covariates

Demographic background, medical history, drug use, and lifestyle factors, such as cigarette and alcohol consumption, were noted on a standardized questionnaire. Personal history of cough or phlegm from the chest over a period of up to 3 months in a 2-year period was included in the analysis as “chronic bronchitis-like” symptoms. Asthma was defined as a positive answer to the question: “Have you ever had asthma?” Cardiovascular disease was defined as a history of angina pectoris, myocardial infarction, cardiac surgery, stroke, or peripheral vascular disease. Diabetes mellitus was defined as a fasting glucose level $\geq 126 \text{ mg/dL}$ or greater and/or diabetes treatment. Waist circumference (WC, cm) was measured by a trained nurse using a nonelastic tape midway between the last rib and the top of the iliac crest, on the midaxillary line. BMI was calculated from measured height and weight and classified into three groups (normal, $<25 \text{ kg/m}^2$; overweight, $25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$; and obese, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Metabolic syndrome was defined according to the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) (26) and the International Diabetes Federation (IDF) (15) statements. The results presented are based on the AHA/NHLBI (26) statement, unless otherwise stated. This definition is satisfied if at least three of the five following criteria are met: large WC ($\geq 102 \text{ cm}$ in men and $\geq 88 \text{ cm}$ in women), high triglycerides ($\geq 150 \text{ mg/dL}$) or lipid-specific treatment, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (men <40 and women $<50 \text{ mg/dL}$) or lipid-specific treatment, high fasting glucose ($\geq 100 \text{ mg/dL}$) or diabetes treatment, and high systolic blood pressure ($\geq 130 \text{ mm Hg}$) or diastolic blood pressure ($\geq 85 \text{ mm Hg}$) or use of antihypertensive therapy. The IDF (15) statement defines metabolic syndrome as the presence of abdominal obesity (WC $\geq 94 \text{ cm}$ in men and $\geq 80 \text{ cm}$ in women, Europids) plus at least two of the other AHA/NHLBI (26) criteria.

Lung Function Testing

We performed lung function tests, including FEV_1 and FVC, and best maximal effort selected to satisfy as much as possible the American Thoracic Society/European Respiratory Society statement (27). Spirometry tests were performed with a Spyro Analyzer spirometer (Model ST-200; Fukuda Sangyo Co., Tokyo, Japan) as previously reported (14), with subjects in a sitting position and noseclips in place. Each subject performed at least three tests (with at least two reproducible and acceptable maneuvers). Results were considered reproducible if the second highest FEV_1 and FVC values were within 5% of the highest values. The highest measured FEV_1 and the corresponding measured value of FVC were coded for computer analysis. The correlation coefficient between observed FEV_1 and FVC was $r = 0.93$ ($P < 0.001$). The ratio of FEV_1 to FVC (FEV_1/FVC) was also calculated. Internal reference values for spirometry were derived from a “healthy” subgroup: lifelong nonsmokers with no respiratory symptoms or respiratory or cardiovascular disease history ($n = 39,896$; men, 61.6%). Multiple linear regression analysis was performed against age and height to estimate predicted mean value and lower limit of normal (LLN) (28) for FEV_1 , FVC, and FEV_1/FVC separately for women and men. The method used for these measurements is described in more detail in the online supplement. Lung function impairment was defined as FEV_1 or FVC less than LLN (reference categories: FEV_1 or FVC \geq LLN). With reference to the American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines (28), ventilatory patterns were also defined taking

into account an obstructive pattern ($FEV_1/FVC < LLN$; $n = 7,923$; 6.5%) and a restrictive pattern (FVC $< LLN$ with $FEV_1/FVC \geq LLN$; $n = 5,654$; 4.6%). According to a modified version of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease criteria (29), classification of the severity of the obstructive ventilatory pattern was based on $FEV_1\%$ predicted and mild and moderate-to-severe categories were defined as $60\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted ($n = 2,707$; 2.2%) and $FEV_1 < 60\%$ predicted ($n = 734$; 0.6%), respectively.

Statistical Analysis

Logistic regression models were used to assess the association between the metabolic syndrome and lung function impairment (FEV_1 or FVC $< LLN$ and ventilatory patterns, as defined above), after adjustment for potential confounders (age, sex, educational level, smoking status, alcohol consumption, BMI, leisure-time physical activity, and cardiovascular disease history). Further analyses were also performed in subjects without chronic bronchitis-like symptoms and/or asthma, cardiovascular disease history, or diabetes mellitus. We also assessed the impact of interactions between metabolic syndrome and specific confounders on the association with lung function impairment. The differential relationships between lung function impairment and specific metabolic syndrome variables were investigated by principal component analysis with varimax (orthogonal) rotation. We combined syndrome variables into factors, to quantify the common pathways by which they might influence lung function impairment. Only variables that shared at least 15% of the factor variance, corresponding to a factor loading of at least 0.40, were used in the interpretation of the factors. We identified three factors, subsequently named the “lipids” pattern, the “glucose–blood pressure” pattern, and the “abdominal obesity” pattern, on the basis of a scree test and the interpretability of the results. Individual factor scores were obtained for each pattern by summing the original metabolic syndrome variables multiplied by their factor loadings. We investigated the association between each of the three patterns and lung function impairment, using rotated factor scores as continuous index variables in the logistic regression model predicting lung function impairment. All analyses were performed for the whole cohort and separately for women and men with SAS 9.1 software package (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTS

Characteristics of Study Participants According to Sex

Men were better educated and less sedentary than women, but had higher frequency of current smoking, heavy drinking, diabetes mellitus, cardiovascular disease history, chronic bronchitis-like symptoms, and lung function impairment (Table 1). The prevalence of metabolic syndrome was 15.0% for the whole cohort and was significantly higher in men than in women (16.8 vs. 11.4%, $P < 0.001$). Comparison for individual components of metabolic syndrome showed women to have higher frequency of abdominal obesity and low HDL cholesterol or specific treatment, whereas men had a higher frequency of high triglycerides or specific treatment, high systolic blood pressure/diastolic blood pressure or antihypertensive treatment, and hyperglycemia or diabetes treatment (Table 1).

Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Lung Function Impairment

Higher frequencies of metabolic syndrome (Table 2) and each of its individual components were associated with lung function impairment (FEV_1 or FVC $< LLN$) (Table E4). After adjustment for age, sex, BMI, smoking status, alcohol consumption, leisure-time physical activity, and cardiovascular history, metabolic syndrome remained independently associated with lung function impairment (adjusted odds ratio [OR_a] [95% confidence interval (CI)], 1.28 [1.20–1.37] for FEV_1 and OR_a, 1.41 [1.31–1.51] for FVC, for the whole cohort). Similar results were obtained for women and men (Table 2). Use of the IDF (15) definition gave similar results (OR_a, 1.30 [1.22–1.40] for FEV_1 and OR_a, 1.46

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE POPULATION STUDY ACCORDING TO SEX

	All (n = 121,965)	Women (n = 41,135)	Men (n = 80,830)	P Value*
Age, yr	45.7 ± 12.3 [†]	45.8 ± 13.7	45.7 ± 11.5	0.32
Women, %	33.7	—	—	
Educational level, %				<0.001
No school or primary	12.4	13.6	11.8	
Lower secondary	23.7	25.1	23.0	
Upper secondary	18.4	21.9	16.6	
Short-term tertiary	11.4	12.7	10.8	
University tertiary (>2 yr)	34.1	26.7	37.9	
Smoking status, %				<0.001
Never	47.0	59.7	40.5	
Former (≥1 yr)	21.3	13.8	25.0	
Current	31.8	26.5	34.5	
Smoking consumption, pack-years				<0.001
>20 pack-years, %	13.0	7.3	15.9	
Alcohol consumption, glass/day, %				<0.001
0	48.7	63.8	40.8	
1–2	34.4	30.6	36.5	
3–4	12.1	4.6	16.0	
>4	4.8	1.1	6.7	
Leisure-time physical activity, time/week, %				<0.001
Never	57.1	62.0	54.6	
1–2	36.3	32.4	38.3	
≥3	6.6	5.6	7.0	
BMI, kg/m ²	25.1 ± 3.9	24.3 ± 4.4	25.5 ± 3.5	<0.001
BMI, % normal	54.0	65.7	48.1	<0.001
Overweight	35.5	23.4	41.6	
Obese	10.5	10.9	10.3	
Waist circumference, cm	85.0 ± 12.0	76.9 ± 10.8	89.2 ± 10.3	<0.001
Cardiovascular disease history, %	3.2	3.0	3.3	0.02
Diabetes mellitus, %	2.6	1.7	3.1	<0.001
Metabolic syndrome, [‡] %	15.0	11.4	16.8	<0.001
Waist circumference ≥ 102/88 [§] cm	13.1	15.7	11.7	<0.001
Low HDL cholesterol < 40/50 [§] mg/dL or specific treatment	14.5	16.2	13.6	<0.001
Triglycerides ≥ 150 mg/dL or specific treatment	18.2	10.7	21.9	<0.001
SBP ≥ 130/DBP ≥ 85 mm Hg or antihypertensive treatment	48.7	39.4	53.5	<0.001
Fasting glucose ≥ 100 mg/dL or diabetes treatment	29.5	17.1	35.9	<0.001
Asthma, %	9.4	10.0	9.1	<0.001
Chronic bronchitis-like symptoms, %	13.1	11.3	13.9	<0.001
FEV ₁ , L	3.1 ± 0.8	2.4 ± 0.5	3.4 ± 0.7	<0.001
FEV ₁ < LLN, %	6.0	5.5	6.2	<0.001
FVC, L	3.8 ± 1.0	2.9 ± 0.6	4.2 ± 0.8	<0.001
FVC < LLN, %	5.0	4.8	5.1	0.007
FEV ₁ /FVC, %	81.3 ± 7.8	81.9 ± 7.8	81.0 ± 7.8	<0.001
FEV ₁ /FVC < LLN, %	6.5	5.8	6.9	<0.001

Definition of abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; LLN = lower limit of normal; SBP = systolic blood pressure.

* P value for comparison between sexes from *t* test and χ^2 test for continuous and categorical variables, respectively.

[†] Mean ± SD.

[‡] According to the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute statement.

[§] Threshold for men/women.

[1.36–1.57] for FVC, for the whole cohort). The association between lung function impairment and the metabolic syndrome was modified by smoking status ($P_{\text{interaction}} < 0.001$), with stronger estimates in former (OR_a , 1.36 [1.17–1.57] and OR_a , 1.54 [1.32–1.80] for FEV₁ and FVC, respectively) and current smokers (OR_a , 1.52 [1.36–1.70] and OR_a , 1.56 [1.38–1.77] for FEV₁ and FVC, respectively) (Table 3). No interaction between metabolic syndrome and BMI was found to affect the association with lung function impairment (Table 3). Findings for interactions were similar for women and men (data available from the authors). Restricting the analysis to subjects without lung diseases (asthma and/or chronic bronchitis-like symptoms), diabetes mellitus, or cardiovascular disease gave similar results (Table 3).

Rotated Factors and Factor Loadings from Factor Analysis of Metabolic Syndrome Variables

Three dominant factors were identified (Table 4). Factor 1, the lipids pattern, included low HDL cholesterol or specific treatment and high triglycerides or specific treatment. Factor 2, the glucose–blood pressure pattern, included fasting glucose or diabetes treatment and high BP or antihypertensive treatment. Factor 3, the abdominal obesity pattern, included large WC (≥102 cm in men and ≥88 cm in women). No variable loaded in more than one factor. The total variance explained by these three factors was 74.0%. The factor scores for these three factors were used to analyze the independent associations between the factors and lung function impairment.

TABLE 2. ASSOCIATION BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND LUNG FUNCTION IMPAIRMENT (FEV₁ OR FVC < LOWER LIMIT OF NORMAL) IN THE WHOLE COHORT AND BY SEX

	FEV ₁		FVC	
	≥LLN	<LLN	≥LLN	<LLN
Whole cohort				
Metabolic syndrome*				
%	14.5	23.2 [†]	14.5	24.7 [†]
Age- and sex-adjusted OR (95% CI)	1 (Ref)	1.60 (1.51–1.70)	1 (Ref)	1.84 (1.73–1.96)
OR _a [‡] (95% CI)	1	1.28 (1.20–1.37)	1	1.41 (1.31–1.51)
Women				
Metabolic syndrome				
%	10.9	19.9 [†]	10.9	22.4 [†]
Age-adjusted OR (95% CI)	1	1.87 (1.66–2.09)	1	2.24 (1.99–2.52)
OR _a [‡] (95% CI)	1	1.18 (1.04–1.34)	1	1.31 (1.15–1.50)
Men				
Metabolic syndrome				
%	16.3	24.7 [†]	16.3	25.8 [†]
Age-adjusted OR (95% CI)	1	1.52 (1.41–1.62)	1	1.71 (1.58–1.84)
OR _a [‡] (95% CI)	1	1.34 (1.24–1.45)	1	1.47 (1.35–1.60)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; LLN = lower limit of normal; OR = odds ratio; OR_a = adjusted odds ratio; Ref = reference.

* According to the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute statement.

[†] P value < 0.001 for all comparisons between FEV₁ or FVC categories.

[‡] Adjusted for age, sex (when applicable), body mass index, leisure-time physical activity, smoking status, alcohol consumption, educational level, and cardiovascular disease history.

Association between Factors, Based on Factor Analysis and Lung Function Impairment

All three factors were independently associated with lung function impairment in the multiple adjusted model (Table 5). Lung function impairment was predominantly linked to abdominal obesity (OR_a, 1.94 [1.80–2.09] for FEV₁ and OR_a, 2.11 [1.95–2.29] for FVC, for the whole cohort), and in both women and men (Table 5). Smoking status had no significant modifying effect on the association between the abdominal obesity and lung function impairment (OR_a, 1.64 [1.46–1.85]; OR_a, 1.73 [1.44–2.07]; OR_a, 2.06 [1.78–2.38] for FEV₁ and OR_a, 1.93 [1.71–

2.17]; OR_a, 2.19 [1.80–2.66]; OR_a, 2.00 [1.70–2.35] for FVC, in never, former, and current smokers, respectively). The abdominal obesity component was associated with greater lung function impairment risk in all BMI categories (OR_a, 2.93 [2.03–4.24]; OR_a, 1.83 [1.64–2.04]; OR_a, 1.53 [1.29–1.81] for FEV₁ and OR_a, 3.23 [2.18–4.80]; OR_a, 2.06 [1.83–2.31]; OR_a, 1.61 [1.34–1.93] for FVC, in normal, overweight and obese individuals, respectively).

Association between Metabolic Syndrome, Factors, and Ventilatory Patterns

Metabolic syndrome and the three factors identified in factor analysis, including abdominal obesity in particular, were independently associated with the restrictive ventilatory pattern (Table 6). When FVC%predicted was used in place of FVC less than LLN, a similar inverse relationship between FVC and WC in sex-specific quintiles was shown (Figure 1). No association was found between metabolic syndrome glucose–blood pressure component or the lipids component and obstructive ventilatory pattern. However, the abdominal obesity component was independently related to obstructive pattern (Table 6), the severity of which was found to depend on the abdominal obesity component (OR_a, 2.46 [1.96–3.08] for the moderate-to-severe obstructive category) and the glucose–blood pressure component (OR_a, 1.45 [1.23–1.72] for the moderate-to-severe obstructive category). Similar results were obtained for both sexes (data available from the authors).

DISCUSSION

This large-scale study demonstrates that abdominal obesity is the key determinant of the association between metabolic syndrome and lung function impairment. This association was both strong and consistent in women and men. It was also independent of major cardiovascular risk factors and persisted after the exclusion of individuals with a history of cardiovascular or respiratory diseases. The course of chronic obstructive pulmonary disease is inversely related to body weight (30), but we found that abdominal obesity was positively related to both obstructive and restrictive ventilatory patterns, regardless of BMI. To our knowledge, only two cross-sectional population-based studies conducted in Asians (21, 22), have assessed the relationship

TABLE 3. ASSOCIATION BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND LUNG FUNCTION IMPAIRMENT (FEV₁ OR FVC < LOWER LIMIT OF NORMAL) BY STRATIFICATION VARIABLES IN THE WHOLE COHORT

	n	FEV ₁		FVC	
		≥LLN	<LLN	≥LLN	<LLN
Metabolic syndrome					
Smoking status					
Never	57,260	1 (Ref)	1.08 (0.98–1.20)	1 (Ref)	1.27 (1.14–1.41)
Former	25,921	1	1.36 (1.17–1.57)	1	1.54 (1.32–1.80)
Current	38,784	1	1.52 (1.36–1.70)	1	1.56 (1.38–1.77)
BMI					
Normal	65,896	1	1.27 (1.10–1.46)	1	1.34 (1.14–1.57)
Overweight	43,276	1	1.31 (1.19–1.44)	1	1.44 (1.30–1.59)
Obese	12,793	1	1.17 (1.03–1.33)	1	1.27 (1.11–1.45)
Without diabetes mellitus	118,771	1	1.23 (1.15–1.32)	1	1.33 (1.24–1.44)
Without asthma or chronic bronchitis-like symptoms	96,489	1	1.28 (1.19–1.39)	1	1.42 (1.31–1.54)
Without cardiovascular disease	118,086	1	1.30 (1.21–1.39)	1	1.42 (1.32–1.53)

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LLN = lower limit of normal; OR = odds ratio; OR_a = adjusted odds ratio; Ref = reference.

* Adjusted when applicable for age, sex, body mass index, leisure-time physical activity, smoking status, alcohol consumption, educational level, and cardiovascular disease history.

TABLE 4. FACTORS AND FACTOR LOADINGS FROM FACTOR ANALYSIS OF VARIABLES RELATED TO METABOLIC SYNDROME

Variable	Factor 1: Lipids	Factor 2: Glucose–Blood Pressure	Factor 3: Abdominal Obesity
Waist circumference \geq 102/88* cm	-0.04	-0.18	0.90
Low HDL cholesterol < 40/50* mg/dL or treatment	0.64[†]	-0.15	-0.06
Triglycerides \geq 150 mg/dL or treatment	0.56	0.09	-0.06
SBP \geq 130/DBP \geq 85 mm Hg or treatment	-0.12	0.44	0.36
Fasting glucose \geq 100 mg/dL or treatment	0.00	0.81	-0.24
Eigenvalue	1.73	1.09	0.85
% Total variance	0.35	0.22	0.17
% Cumulative variance	0.35	0.57	0.74

Definition of abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; HDL = high-density lipoprotein; SBP = systolic blood pressure.

* Threshold for men/women according to the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute statement.

[†] Boldface indicates loadings \geq 0.40.

between lung function impairment and metabolic syndrome. In accordance with our findings, both reported metabolic syndrome to be significantly associated with the restrictive ventilatory pattern, but not with the obstructive pattern. A similar finding was obtained in a small study of elderly patients (23). However, in these previous studies (21–23), the association between lung function impairment and each individual component of the syndrome was not tested independently of the others. As metabolic syndrome is unlikely to be a homogeneous entity, we need to be able to estimate the relative roles of each of its components in lung function impairment. The frequency of the AHA/NHLBI-defined (26) metabolic syndrome in our study was consistent with published findings for a French population (31) and the frequencies of the ventilatory patterns were similar to those reported from a population-based study (22). Nonetheless, our study was subject to certain limitations. The cross-sectional design of our study precluded the drawing of conclusions about the temporal relationship between lung function impairment and metabolic syndrome. Restrictive ventilatory defect was defined on the basis of a low FVC alone, rather than the gold standard total lung capacity measurement. Finally, the potential selection

bias associated with not including subjects for whom lung function test results were not available may have altered the association between lung function impairment and metabolic syndrome. However, the large size of this community-based study and the extensive data available for potential confounders increased estimate precision and allowed for multiple statistical adjustments for separate analyses in women and men, across a wide age range.

The nature of the metabolic syndrome, including details of the underlying pathologic process, remains unclear. It is widely thought that there is a complex interaction between obesity and insulin resistance that is modified by social, environmental, ethnic, and genetic factors (32). The role of diet in the origin of metabolic syndrome remains unclear, but an inverse relationship has been reported between a “prudent” dietary pattern and the prevalence of metabolic syndrome, each of its individual components (33), and annual change in WC (34). We did not aim to determine whether insulin resistance (18) or abdominal obesity (35) was the driving force behind metabolic syndrome. We used the principal component method with factor analysis to simplify the complex cluster of interrelated variables with high collinearity in metabolic syndrome and to estimate the roles of these variables in lung function impairment. The three principal components identified were consistent with previous findings (36, 37).

Lung Function Impairment and Abdominal Obesity

No previous study has investigated the independent relationship between lung function impairment and abdominal obesity as part of metabolic syndrome. Nevertheless, an inverse relationship between abdominal obesity and lung function has been reported in a few studies, mostly cross-sectional (38–44), of middle-aged subjects. We found that abdominal obesity was strongly associated with lung function impairment, independently of the other two components and major risk factors, including BMI. Similar estimates of the relationship between lung function impairment and metabolic syndrome were obtained if the AHA/NHLBI (26) definition was replaced by the IDF (15) definition, which identifies abdominal obesity as the core component of the syndrome. This association may result from the mechanical effects of truncal obesity and/or the metabolic effects of adipose tissue (12). Abdominal obesity may mechanically affect the diaphragm and chest wall compliance with decreased lung volumes (45). Lower levels of ventilation at

TABLE 5. ASSOCIATION BETWEEN FACTORS FROM FACTOR ANALYSIS AND LUNG FUNCTION IMPAIRMENT (FEV₁ OR FVC < LOWER LIMIT OF NORMAL), IN THE WHOLE COHORT AND BY SEX

	FEV ₁		FVC	
	\geq LLN	< LLN	\geq LLN	< LLN
	OR	OR _a * (95% CI)	OR	OR _a * (95% CI)
Whole cohort				
Lipids	1 (Ref)	1.10 (1.03–1.17)	1 (Ref)	1.17 (1.09–1.25)
Glucose–blood pressure	1	1.23 (1.16–1.30)	1	1.31 (1.23–1.40)
Abdominal obesity	1	1.94 (1.80–2.09)	1	2.11 (1.95–2.29)
Women				
Lipids	1	1.07 (0.96–1.20)	1	1.15 (1.02–1.30)
Glucose–blood pressure	1	1.21 (1.09–1.36)	1	1.27 (1.13–1.43)
Abdominal obesity	1	2.13 (1.87–2.44)	1	2.27 (1.97–2.61)
Men				
Lipids	1	1.12 (1.04–1.21)	1	1.19 (1.09–1.29)
Glucose–blood pressure	1	1.24 (1.16–1.32)	1	1.33 (1.24–1.43)
Abdominal obesity	1	1.88 (1.72–2.06)	1	2.06 (1.86–2.27)

For definition of abbreviations, see Table 2.

* Adjusted for the three factors, and age, sex (when applicable), body mass index, leisure-time physical activity, smoking status, alcohol consumption, educational level, and cardiovascular disease history.

TABLE 6. ASSOCIATION BETWEEN METABOLIC SYNDROME, FACTORS FROM FACTOR ANALYSIS, AND VENTILATORY PATTERNS

	Normal	Obstructive Pattern*	Restrictive Pattern†
	OR	OR _a (95% CI) ^{‡§}	OR _a (95% CI) ^{‡§}
Whole cohort			
Metabolic syndrome	1 (Ref.)	0.94 (0.88–1.02) [‡]	1.40 (1.31–1.51) [‡]
Factors			
Lipids	1	0.96 (0.89–1.02) [§]	1.18 (1.10–1.26) [§]
Glucose–blood pressure	1	0.96 (0.91–1.02)	1.29 (1.21–1.38)
Abdominal obesity	1	1.13 (1.04–1.22)	2.13 (1.96–2.32)
Women			
Metabolic syndrome	1	0.92 (0.79–1.08) [‡]	1.33 (1.16–1.52) [‡]
Factors			
Lipids	1	0.94 (0.83–1.07) [§]	1.15 (1.01–1.30) [§]
Glucose–blood pressure	1	1.03 (0.92–1.16)	1.27 (1.12–1.44)
Abdominal obesity	1	1.19 (1.03–1.38)	2.37 (2.05–2.74)
Men			
Metabolic syndrome	1	0.96 (0.88–1.04) [‡]	1.46 (1.34–1.60) [‡]
Factors			
Lipids	1	0.96 (0.89–1.04) [§]	1.20 (1.10–1.31) [§]
Glucose–blood pressure	1	0.95 (0.89–1.01)	1.31 (1.21–1.41)
Abdominal obesity	1	1.11 (1.01–1.22)	2.03 (1.83–2.26)

For definition of abbreviations, see Table 2.

* FEV₁/FVC < LLN.

† FVC < LLN with FEV₁/FVC ≥ LLN.

‡ For the metabolic syndrome estimates: adjusted for age, sex (when applicable), body mass index, leisure-time physical activity, smoking status, alcohol consumption, educational level, and cardiovascular disease history.

§ For the factors estimates: adjusted for the three factors, age, sex (when applicable), body mass index, leisure-time physical activity, smoking status, alcohol consumption, educational level, and cardiovascular disease history.

the lung base may lead to the closure of peripheral lung units, ventilation-to-perfusion ratio abnormalities, and arterial hypoxemia, particularly in the supine position (12). We observed that the abdominal obesity component was strongly and inversely related to both the restrictive and obstructive ventilatory patterns, suggesting a role for mechanisms unrelated to lung volumes. WC is correlated with both subcutaneous adipose tissue and intraabdominal adipose tissue, but it is a better predictor of intraabdominal adipose tissue—deleterious fat deposition—than BMI (46). Adipose tissue is an active endocrine organ, the mass of which correlates positively with circulating levels of the proinflammatory adipocytokines, IL6,

tumor necrosis factor- α , and leptin, and negatively with levels of adiponectin, which regulates insulin sensitivity and could exert antiinflammatory activities (47). The excretion of adipocytokines by adipose tissue in chronic respiratory diseases may be stimulated by chronic or intermittent hypoxia (48). The role of adipose tissue in the pathogenesis of chronic respiratory diseases remains poorly understood, but adipose tissue may act as an additional source of systemic inflammation (48). Systemic inflammation may also be involved in the association between impaired pulmonary function and cardiovascular diseases (49). Increased levels of serum C-reactive protein, a marker of systemic inflammation, have been positively associated with lung function decline (50), obstructive and restrictive lung diseases (51), and visceral obesity (52). An inverse relationship has also been reported between high levels of serum C-reactive protein and FVC in subjects with metabolic syndrome (53), in which WC has been found to be the main determinant of high serum C-reactive protein (54). We found a strong relationship between lung function impairment and abdominal obesity, even in normal-weight individuals. Serum leptin levels have also been shown to be positively associated with serum C-reactive protein levels and negatively associated with lung function in nonobese subjects (55).

We found a significant interaction between metabolic syndrome and smoking status, with estimated lung function impairment risk being higher in former and current smokers than in those who had never smoked. Metabolic abnormalities tend to be more frequent in smokers (56), but previous studies conducted in nonsmokers showed a highly significant relationship between abdominal adiposity and a dysmetabolic profile (19). We found that the abdominal obesity was positively and strongly associated with lung function impairment, regardless of smoking status.

Lung Function Impairment and Diabetes

A weak link was found between lung function impairment and glucose–blood pressure, which was more closely related to impaired glycemia control. Insulin resistance is a common feature of impaired glucose metabolism and blood pressure homeostasis (18). Restricting our analysis to subjects with no diabetes history did not modify the association between lung function impairment and metabolic syndrome. Conflicting results have been published concerning the relationship between lung function impairment

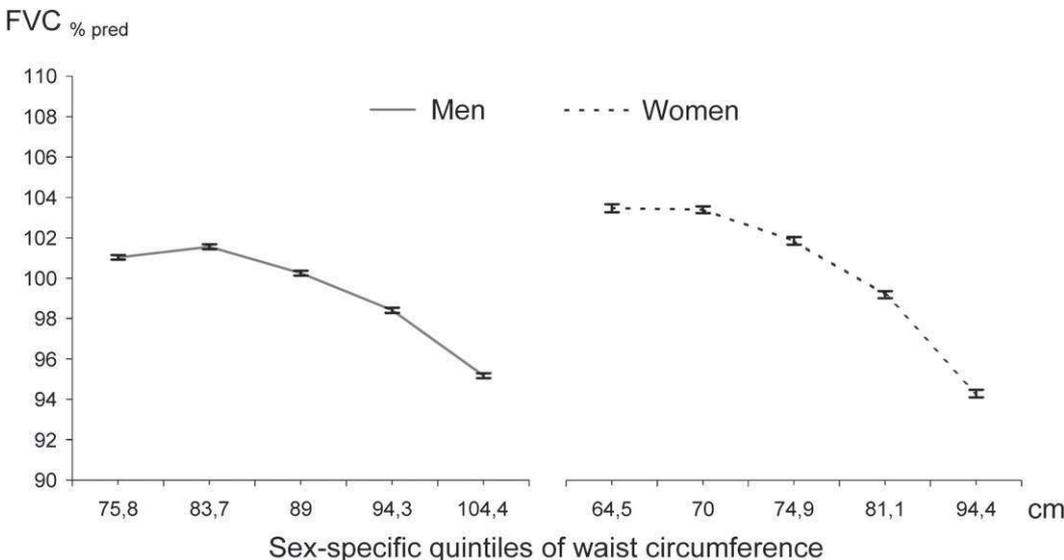


Figure 1. FVC% predicted according to sex-specific quintiles of waist circumference.

and diabetes mellitus. Lung function impairment, including restrictive ventilatory defect in particular, has been reported to be associated with developing high risk of diabetes (7). However, other studies have reported diabetes to be frequently comorbid with chronic obstructive pulmonary disease (57) or faster lung function decline in diabetic individuals than in other subjects (9).

We found a positive independent relationship between lung function impairment and metabolic syndrome due mainly to abdominal obesity. As abdominal obesity has recently been related to a higher risk of respiratory death, regardless of BMI (58), our study raises potential concerns about how the possible impact of the increase in WC reported in the United States (59) and, to a lesser extent, in France (60) on future adverse health outcomes should be considered when assigning resources in respiratory care. Prospective studies are needed, to determine the temporal relationship between lung function impairment and metabolic syndrome, including abdominal adiposity in particular. Mechanistic studies are also required to clarify the underlying physiopathological pathways.

Conflict of Interest Statement: None of the authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

Acknowledgment: The authors thank the Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) and the Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Paris (CNAM-Paris) for supporting this study.

References

- Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur Respir J* 2007;30:616–622.
- Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711–715. [Discussion 715–716.]
- Lange P, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P, Appleyard M. Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J* 1991;4:1080–1087.
- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–1959.
- Sparrow D, Weiss ST, Vokonas PS, Cupples LA, Ekerdt DJ, Colton T. Forced vital capacity and the risk of hypertension: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1988;127:734–741.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017–1027.
- Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care* 2004;27:2966–2970.
- Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Schnohr P, Jensen G. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J* 1990;3:288–292.
- Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, Selvin E, Brancati FL. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2008;31:741–746.
- Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;155:842–848.
- Bottai M, Pistelli F, Di Pede F, Carrozzi L, Baldacci S, Matteelli G, Scognamiglio A, Viegi G. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur Respir J* 2002;20:665–673.
- McClellan KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax* 2008;63:649–654.
- Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, Courbon D, Ducimetiere P. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. *Arch Intern Med* 2001;161:1669–1676.
- Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, Ducimetiere P. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2181–2185.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–2716.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881–887.
- Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039–1049.
- Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1654–1661.
- Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:712–718.
- Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R, Rossini PM, Incalzi RA. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:760–765.
- Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care* 2007;30:2381–2387.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028–2037.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–338.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of COPD [Internet]. [Updated 2008; accessed 2009 Jan 31]. Available from: <http://www.goldcopd.org>
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease: the National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435–1438.
- Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007;33:405–413.
- Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, Winickoff JP. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005;112:862–869.
- Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:910–918.
- Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Andres R, Tucker KL. Food patterns measured by factor analysis and anthropometric changes in adults. *Am J Clin Nutr* 2004;80:504–513.
- Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006;38:52–63.
- Lindblad U, Langer RD, Wingard DL, Thomas RG, Barrett-Connor EL. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:481–489.
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120–3127.

38. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:979–985.
39. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:35–39.
40. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, Cassano PA, Iacoviello L, Schunemann HJ. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006;129:853–862.
41. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, Khaw KT. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, UK. *Am J Epidemiol* 2004;159:1140–1149.
42. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 1995;107:1298–1302.
43. Chen R, Tunstall-Pedoe H, Bolton-Smith C, Hannah MK, Morrison C. Association of dietary antioxidants and waist circumference with pulmonary function and airway obstruction. *Am J Epidemiol* 2001;153:157–163.
44. Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol* 2001;54:399–406.
45. Sutherland TJ, Goulding A, Grant AM, Cowan JO, Williamson A, Williams SM, Skinner MA, Taylor DR. The effect of adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry on lung function. *Eur Respir J* 2008;32:85–91.
46. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:1647–1652.
47. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911–919. [Quiz p. 920.]
48. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63:1110–1117.
49. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–1519.
50. Shaaban R, Kony S, Driss F, Leynaert B, Soussan D, Pin I, Neukirch F, Zureik M. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respir Med* 2006;100:2112–2120.
51. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114:758–762.
52. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Despres JP. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961–967.
53. Lee HM, Le TV, Lopez VA, Wong ND. The association of C-reactive protein to reduced forced vital capacity in a non-smoking US population with metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2000–2002.
54. Nakamura H, Ito H, Egami Y, Kaji Y, Maruyama T, Koike G, Jingu S, Harada M. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:330–336.
55. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003;58:695–698.
56. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003;29:226–234.
57. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962–969.
58. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
59. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:216–224.
60. Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the obepi surveys 1997–2006. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2182–2186.

ANNEXE 2

Abdominal Obesity and Late-Onset Asthma: Cross-Sectional and Longitudinal Results: The 3C Study

Nathalie Leone¹, Dominique Courbon¹, Claudine Berr², Pascale Barberger-Gateau³, Christophe Tzourio⁴, Annick Alperovitch⁴ and Mahmoud Zureik¹

Whereas global obesity assessed by BMI has been related to asthma risk, little is known as to the potential implication of abdominal adiposity in this relationship. In the elderly, in whom asthma remains poorly studied, abdominal adiposity tends to increase at the expense of muscle mass. The purpose of this study was to investigate the association between abdominal adiposity, assessed by waist circumference (WC), and prevalence and incidence of asthma in a large elderly cohort. Cross-sectional analysis was based on 7,643 participants aged ≥ 65 years including 592 (7.7%) with lifetime physician-diagnosed asthma. Longitudinal analysis involved 6,267 baseline nonasthmatics followed-up for a period of 4 years, 67 of whom exhibited incident asthma. Baseline WC was categorized according to sex-specific criteria (men/women): $<94/80$ cm (reference), $[94-102]/[80-88]$ (abdominal overweight), and $\geq 102/88$ (abdominal obesity). Logistic and Cox regression models estimated asthma risk associated with WC after adjustment for age, sex, educational level, smoking status, BMI, physical ability, dyspnea, chronic bronchitis symptoms and history of cardiovascular disease. At baseline, asthma risk increased with increasing WC independently of BMI and other confounders (adjusted odds ratio (ORa), 95% confidence interval (CI): 1.30, 1.02–1.65 and ORa: 1.76, 1.31–2.36 for abdominal overweight and obesity, respectively). Asthma incidence was related to WC (hazard ratio (HRa), 95% CI: 2.69, 1.21–5.98 and HRa: 3.84, 1.55–9.49, for abdominal overweight and obesity, respectively). Estimates were similar in both sexes. In the elderly, abdominal adiposity was independently associated with increased prevalence and incidence of asthma. Studies aiming to understand the mechanisms involved in the adiposity-asthma link are needed.

Obesity (2012) **20**, 628–635. doi:10.1038/oby.2011.308

INTRODUCTION

In recent decades, the parallel increase in prevalence of asthma and of obesity in most of the developed countries has prompted widespread interest in the obesity-asthma hypothesis. Several studies have reported a positive relationship between overall obesity (defined as a BMI ≥ 30 kg/m²) and asthma, and some were able to show that obesity preceded the diagnosis of asthma (1–5), in women in particular (6–8). Nonetheless, very few studies of the effects of obesity on the respiratory system used indices other than BMI, which is a crude measure of obesity that does not discriminate between muscle and adipose tissue mass or estimate regional adiposity (9). Excess abdominal (i.e., visceral) adiposity is known to be predictive of insulin resistance and of the presence of related metabolic abnormalities commonly referred to as metabolic syndrome (10). Waist circumference (WC, cm) has been found to be a better proxy of intra-abdominal fat accumulation than waist-to-hip ratio or BMI (9) and provides a simple and inexpensive method of

identifying individuals at greater health risk (11). Adiposity, and particularly visceral fat mass, tends to increase with aging at the expense of muscle mass (12) and these changes in body composition make BMI an inadequate body fatness indicator in the elderly (13). Although frequent and often severe, asthma in the elderly has to date been little studied (14). Furthermore, data on the relationship between abdominal obesity and asthma are sparse, to our knowledge, most relevant studies being cross-sectional (15–20). We therefore investigated the relationship between abdominal adiposity, assessed by WC, and prevalence and incidence of asthma in the Three-City study (3C), a large community-dwelling elderly cohort.

METHODS AND PROCEDURES

Study population

The participants of this study were randomly included in the 3C, a prospective cohort, whose first aim was to evaluate the risk of dementia and coronary heart disease attributable to vascular factors. The design of the

¹INSERM U700, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris, France; ²INSERM U888, Montpellier, France; ³INSERM U897, Bordeaux, France; ⁴INSERM U708, Paris, France. Correspondence: Nathalie Leone (nathalie.leone@inserm.fr)

Received 27 July 2011; accepted 1 September 2011; published online 20 October 2011. doi:10.1038/oby.2011.308

3C study and the detailed baseline characteristics of the participants have been reported elsewhere (21). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Kremlin-Bicêtre Teaching Hospital, near Paris (France), and each participant signed an informed consent form. Briefly, between 1999 and 2001, 9,294 community-dwelling subjects aged ≥ 65 years were recruited from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier). After baseline measurements, participants were invited to take part in a follow-up study every 2 years over a period of 4 years. Study population selection is shown in **Figure 1**. Anthropometric measurements were performed in 8,020 of the 9,059 participants who had completed respiratory questionnaire at baseline. After exclusion of subjects with lung cancer ($n = 2$) or noncollected data for other covariates ($n = 375$), 7,643 participants remained in the cross-sectional analysis, including 592 subjects with prevalent asthma (7.7%). Of these 7,643 participants, 6,915 were followed-up including incident asthma status data. After exclusion of subjects with prevalent asthma, noncollected data for other respiratory symptoms at follow-up, lung cancer or death from lung cancer, 6,267 participants were finally included in the longitudinal analysis, with 67 cases of incident asthma (**Figure 1**).

Study variables

Information about demographic background, medical history, and personal habits was collected in a face-to-face interview on a standardized questionnaire administered by trained nurses. At baseline and follow-up, participants filled in a respiratory health questionnaire identical to that of the European Community Respiratory Health Survey (22) and were then asked: "Have you ever had asthma?" Participants who responded "Yes" were then asked "Was your asthma diagnosed by a doctor?," "Have you had an asthma attack in the previous year?," and "At what age did you have your first attack?" Age of onset (available for $n = 516$: median = 40 years; range: 1–85), was then arbitrarily recoded into two categories: early-onset < 21 years and late-onset ≥ 21 years, as previously reported (23). Asthma status was defined as self-reported lifetime physician-diagnosed asthma. Asthma status was then further categorized. "Current asthma," i.e., *active* asthma, was defined by at least one of the following factors in the previous year: (i) having an asthma attack; (ii) woken by an attack of shortness of breath; and/or (iii) current use of asthma medication (22). "Past asthma" was defined as asthma without any attack or medication in the previous year. "Asthma-like symptoms" were defined as a wheeze in the chest or a wake-up by an attack of shortness of breath at any time during the previous year. "Chronic bronchitis

symptoms" were defined as the presence of cough and/or phlegm on most days for ≥ 3 months every year (24). And "incident asthma" was defined as current asthma during follow-up without asthma at baseline. Participants were also asked at follow-up if they had had nasal allergies in the previous year, including hay fever, which allowed categorization for allergic rhinitis. Dyspnea, assessed according to the New-York Heart Association criteria (25), was then recoded into two categories, defined by "not troubled with breathlessness or troubled with shortness of breath when hurrying on the level ground or walking up a slight hill" vs. "walks slower than people of the same age on the level ground because of breathlessness, or troubled with breathlessness when dressing or undressing or at rest." Personal history of cardiovascular disease was defined as a history of hospital admission for stroke, myocardial infarction, coronary surgery, angioplasty, or peripheral artery disease surgery. Anthropometric measurements were taken at baseline. BMI was calculated as the ratio of measured weight (kg) to the square of measured height (m^2), and categorized as follows: < 25 kg/m^2 (normal, reference) [25–30] (global overweight), and ≥ 30 (global obesity). WC was measured using a nonelastic flexible plastic tape midway between the last rib and the top of the iliac crest, and categorized according to the following sex-specific criteria (11): $< 94/80$ cm (normal, reference), [94–102]/[80–88] (abdominal overweight), and $\geq 102/88$ (abdominal obesity) in men/women, respectively. Centralized measurements of biological parameters were performed. Metabolic syndrome was defined according to the AHA/NHLBI statement (10). Physical ability was assessed on the use of Rosow and Breslau functional health scale (26). Subjects lost to follow-up ($n = 728$) were older and more frequently male, former or current smokers, former drinkers, with history of chronic bronchitis, cardiovascular disease, and with physical disability than participants who were followed-up. No difference in global or abdominal obesity was observed according to follow-up status.

Statistical analysis

Covariates associated with both predictor (WC coded in sex-specific categories) and outcome variables (asthma prevalent/incident) with P value ≤ 0.20 were used to create parsimonious multivariate models.

Cross-sectional analysis

Logistic regression models were used to assess the association between WC and asthma (overall and by phenotypes: early and late onset asthma; current and past asthma), after adjustment for confounders

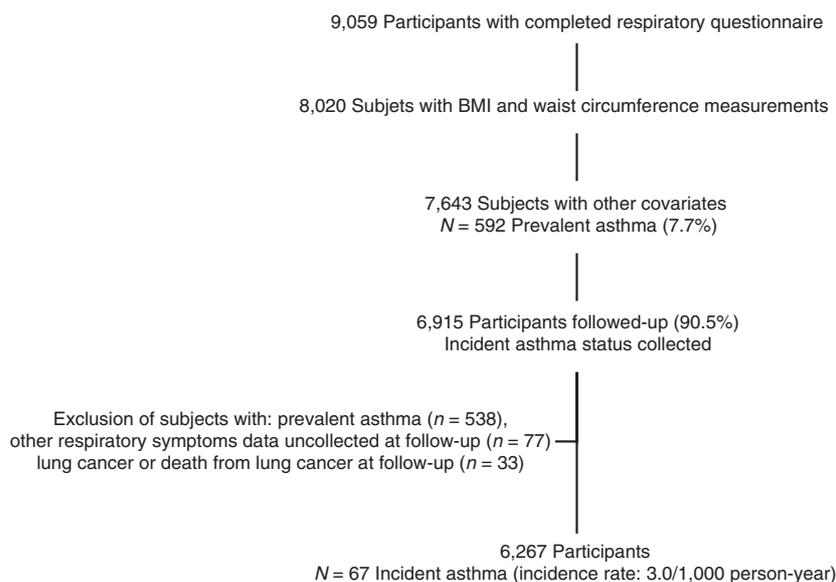


Figure 1 Three-City study (3C) population selection.

(age, sex, educational level, smoking status, BMI kg/m², physical ability, history of cardiovascular disease, dyspnea, and chronic bronchitis symptoms). Further analyses were performed in lifetime nonsmokers, in subjects without respiratory symptoms (asthma-like or chronic bronchitis symptoms), dyspnea, or history of cardiovascular disease, and in subjects with normal BMI.

Longitudinal analysis

Asthma occurrence was ascertained on examination every 2 years over the 4 year study period. Incidence rates of asthma were calculated for each category of baseline WC using a person-years approach. Person-years were calculated from baseline to the first visit on which participants reported asthma, and to last visit, for participants without asthma during follow-up. Cox proportional hazards models were used to estimate the rate ratios of asthma between the WC categories, after adjustment for the same confounders as in the cross-sectional analysis and for allergic rhinitis status (determined only at follow-up), when the data met the proportionality assumption implicit in the models.

Interactions between WC category and sex, BMI, smoking status, cardiovascular history, and rhinitis status were also tested in separate models. Data were analyzed for the whole cohort and separately for men and women with the SAS 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Asthma prevalence

Baseline characteristics of study participants are reported in **Table 1**. Asthma prevalence was 7.7% in the whole cohort, and frequency was similar in men (7.3%) and women (8.1%). Asthma status was related to both global and abdominal obesity (**Table 1**). Global overweight and obesity frequencies were 49.8% and 12.6% in men, and 33.5% and 13.8% in women. Abdominal overweight and obesity frequencies were 31.3% and 27.4% in men, and 27.8% and 34.7% in women. **Table 2** shows asthma risk estimates according to WC category in the whole cohort and by sex. Risk for asthma increased with increasing WC, independently of BMI and other confounders (adjusted odds ratio (ORa), 95% confidence interval (CI): 1.30, 1.02–1.65, and 1.76, 1.31–2.36 for abdominal overweight and obesity, respectively). Results were similar in men and women ($P_{\text{gender interaction}} = 0.72$), and remained unchanged on analysis restricted to subjects without other respiratory symptoms nor dyspnea, and to lifetime nonsmokers ($P_{\text{interaction}} = 0.73$) (**Table 2**). No interaction was found between WC and history of cardiovascular disease ($P_{\text{interaction}} = 0.70$) or BMI category ($P_{\text{interaction}} = 0.57$) on the association with asthma. In subjects with normal BMI ($N = 3,566$; 46.7%) the results were the following for abdominal overweight (ORa, 95% CI: 1.56, 1.12–2.17) and abdominal obesity (ORa, 95% CI: 1.49; 0.86–2.60), and similar in both sexes ($P_{\text{gender interaction}} = 0.37$). When BMI was removed from the models, association between WC and asthma risk remained unchanged in both sexes (data available from the authors). No positive association was found on multivariate analysis between BMI and asthma risk in both sexes, even when WC was not included in the model (ORa, 95% CI: 1.09, 0.90–1.33 for overweight, and 1.06, 0.81–1.38, for global obesity, with $P_{\text{gender interaction}} = 0.46$). Oral corticosteroids use was associated with asthma status but not with WC category.

Adjusting additionally on oral corticosteroids use in the multivariate model did not modify the relationship between WC and asthma (ORa, 95% CI: 1.29; 1.01–1.64 and 1.76; 1.31–2.36, for abdominal overweight and obesity, respectively).

Risk per asthma phenotype according to WC category is presented in **Table 3**. Late-onset of disease was reported by 70% ($n = 363$) of asthmatics irrespective of sex. Whereas no association was found between early-onset asthma and WC, risk for late-onset asthma increased with increasing WC. No interaction was found between WC category and sex on the association with age of onset (**Table 3**). Half of the asthmatic individuals had current asthma; this proportion was of 37% in case of early onset and 55% in late onset. Use of antiasthmatic drugs was reported by 70.1% participants with current asthma. Abdominal overweight and obesity were more strongly associated with current asthma risk than past asthma risk, in both sexes (**Table 3**).

Asthma incidence

Asthma incidence rates were 3.0, 2.8, and 3.2/1,000 person-year, in the whole cohort, men and women, respectively. In the whole cohort, prevalence of allergic rhinitis was 27.1%, and similar in both sexes. Among participants reporting incident asthma, 53.7% ($n = 36$) had allergic rhinitis. On univariate analysis, incident asthma risk increased with increasing BMI, allergic rhinitis, former smoking, dyspnea, asthma-like symptoms, and chronic bronchitis symptoms (data not shown). Significant relationships were found between abdominal overweight and obesity and increased asthma incidence (**Table 4**), and remained strong and independent on multivariate analysis. Restricting the analysis to lifetime nonsmokers did not modify the results (**Table 4**). Furthermore, these associations remained unchanged on analysis restricted to subjects without asthma-like symptoms at baseline ($n = 5,932$, incident asthma $n = 53$; adjusted hazard ratio (HRa), 95% CI: 3.14, 1.31–7.55, and 3.84, 1.38–10.72, respectively) and without history of cardiovascular disease ($n = 5,725$, incident asthma $n = 59$; HRa, 95% CI: 2.49, 1.09–5.69, and 4.05, 1.60–10.25, respectively). No interaction was found between WC category and sex or allergic rhinitis on the association with asthma incidence ($P_{\text{interaction}} = 0.17$, and 0.80, respectively). Recalculating these estimates controlling for weight change during follow-up did not modify the WC-asthma association (data not shown). No association was found between BMI categories and incident asthma risk on multivariate analysis (HRa, 95% CI: 1.37, 0.77–2.42, and 1.47, 0.72–3.02, for global overweight and obesity, respectively).

DISCUSSION

The present large epidemiological survey in the elderly showed a dose–effect relationship between increased abdominal adiposity, assessed by WC, and prevalence and incidence of asthma in both sexes, independently of BMI, and even after exclusion of subjects with dyspnea, chronic bronchitis symptoms, and history of cardiovascular disease. Although relatively few studies have focused on asthma in the elderly, and estimations of adult asthma incidence are sparse, specifically in subjects aged

Table 1 Baseline characteristics of study participants according to asthma status: The 3C study

	Nonasthma N = 7,051	Asthma N = 592	P value ^a
	Mean ± SD or %		
Age, years	73.6 ± 4.9	73.5 ± 4.7	0.59
Women, %	60.0	62.7	0.19
Center, %			
Bordeaux	22.1	21.8	0.90
Dijon	51.2	53.9	
Montpellier	26.7	24.3	
Educational level, %			
No school or primary ± diploma ^b	32.6	33.6	0.14
Secondary without baccalaureate degree	30.2	26.7	
Baccalaureate or university degree	37.2	39.7	
Smoking status, %			
Never	61.1	60.6	0.002
Former	33.0	36.5	
Current	5.9	2.9	
BMI, kg/m ²	25.7 ± 4.0	26.1 ± 4.1	0.02
% Normal ^c	47.1	41.5	0.01
Overweight	39.8	42.6	
Obese	13.1	15.9	
Waist circumference, cm	88.7 ± 12.4	90.7 ± 12.5	<0.001
% <94/80 ^d	39.7	31.6	<0.001
[94/80–102/88[29.2	28.2	
≥102/88	31.1	40.2	
Metabolic syndrome, % ^e	41.6	39.1	0.25
Cardiovascular disease history, %	8.9	10.3	0.14
β-Blockers, %	17.6	11.3	<0.001
Dyspnea, %			
No troubled with breathlessness	45.7	26.5	<0.001
Troubled with shortness of breath when hurrying on the level ground or walking up a slight hill (strenuous exercise)	43.3	46.1	
Walks slower than people of the same age on the level ground because breathlessness	9.4	20.0	
Breathlessness when dressing or undressing or at rest	1.6	7.4	
Physical ability, % (n = 7,547) ^f			
Need help for at least one of the three following tasks:	49.0	51.0	<0.001
Heavy work around the house			
Walk one half mile			
Walk up down stairs to second floor			
Other respiratory symptoms, %			
Asthma-like symptoms	5.8	34.0	<0.001
Chronic bronchitis symptoms	9.7	25.3	<0.001
Chronic bronchitis	3.0	12.3	<0.001
Antiasthmatic drugs, %	0.9	35.3	<0.001
Inhaled β adrenergic agonist	0.5	27.5	<0.001
Oral β adrenergic agonist	0.04	2.5	<0.001
Inhaled corticosteroids	0.5	26.5	<0.001
Oral corticosteroids, %	1.6	3.9	<0.001

^aAdjusted for age, gender, and center. ^bIn the whole cohort, n = 146 participants had no school and n = 2,353 had primary ± diploma. ^cBMI: normal <25, overweight 25–29.9, and obese ≥30 kg/m². ^dCutoff values for men/women. ^eMetabolic syndrome defined according to the AHA/NHLBI statement. ^fRosow & Breslau functional scale.

Table 2 Risk for asthma according to waist circumference category in the whole cohort and by sex

	Asthma		
	Whole cohort	Men	Women
	N = 592/7,643	N = 221/3,047	N = 371/4,596
<i>Waist circumference, cm</i>			
<i>Crude OR (95% CI)</i>			
<94/80	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
[94/80–102/88[1.21 (0.97–1.50)	1.35 (0.96–1.89)	1.12 (0.85–1.49)
≥102/88	1.62 (1.33–1.98)	1.68 (1.20–2.34)	1.57 (1.22–2.01)
<i>P</i> value for trend	<0.001	0.002	<0.001
<i>P</i> value for gender interaction		0.72	
<i>Multiple adjusted^a OR (95% CI)</i>			
[94/80–102/88[1.30 (1.02–1.65)	1.64 (1.11–2.42)	1.14 (0.84–1.55)
≥102/88	1.76 (1.31–2.36)	2.18 (1.32–3.60)	1.61 (1.11–2.32)
<i>P</i> value for trend	<0.001	0.002	0.01
<i>P</i> value for gender interaction		0.65	
<i>In subjects without other respiratory symptoms nor dyspnea^b, n</i>			
[94/80–102/88[349/5,875	123/2,356	226/3,519
≥102/88	1.45 (1.08–1.95)	1.76 (1.07–2.89)	1.33 (0.91–1.93)
≥102/88	2.12 (1.46–3.08)	2.34 (1.21–4.53)	2.06 (1.30–3.25)
<i>P</i> value for trend	<0.001	0.01	0.002
<i>P</i> value for gender interaction		0.60	
<i>In lifetime nonsmokers^b, n</i>			
[94/80–102/88[359/4,669	65/931	294/3,738
≥102/88	1.30 (0.96–1.76)	1.75 (0.89–3.46)	1.23 (0.87–1.74)
≥102/88	1.52 (1.04–2.23)	1.51 (0.58–3.92)	1.54 (1.01–2.34)
<i>P</i> value for trend	0.03	0.29	0.04
<i>P</i> value for gender interaction		0.47	

^aAdjusted when applicable for age, gender, center, educational level, smoking status, BMI kg/m², physical ability, cardiovascular disease history, dyspnea, and chronic bronchitis symptoms. ^bMultiple adjusted OR after exclusion of subjects with asthma-like symptoms, chronic bronchitis symptoms, or dyspnea and in lifetime nonsmokers.

Table 3 Risk for asthma phenotype according to waist circumference category in the whole cohort

	Asthma phenotype			
	Age of onset asthma		Past asthma	Current asthma
	<21 years	≥21 years		
	n = 153/7,567	n = 363/7,567	n = 294/7,643	n = 298/7,643
<i>Waist circumference, cm</i>				
<i>Crude OR (95% CI)</i>				
<94/80	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
[94/80–102/88[0.98 (0.67–1.45)	1.34 (1.02–1.77)	1.06 (0.79–1.42)	1.41 (1.03–1.92)
≥102/88	0.95 (0.64–1.39)	1.91 (1.48–2.47)	1.26 (0.96–1.66)	2.09 (1.58–2.77)
<i>P</i> value for trend	0.78	<0.001	0.10	<0.001
<i>Multiple adjusted^a OR (95% CI)</i>				
[94/80–102/88[1.09 (0.71–1.69)	1.40 (1.03–1.90)	1.18 (0.86–1.64)	1.43 (1.01–2.02)
≥102/88	1.15 (0.65–2.04)	1.94 (1.34–2.79)	1.57 (1.05–2.35)	1.97 (1.30–2.97)
<i>P</i> value for trend	0.61	<0.001	0.03	0.001

^aAdjusted when applicable for age, gender, center, educational level, smoking status, BMI kg/m², physical ability, cardiovascular disease history, dyspnea, and chronic bronchitis symptoms.

P value for gender interaction: Age of asthma onset <21 years univariate/multivariate, *P* = 0.83/0.87; ≥21 years univariate/multivariate, *P* = 0.33/0.20; past asthma univariate/multivariate, *P* = 0.93/0.98; current asthma univariate/multivariate, *P* = 0.54/0.55.

Table 4 Risk for incident asthma according to waist circumference category in the whole cohort

	# Incident asthma/ # person-year	Incident asthma HR (95% CI)	
		Crude	Multiple adjusted ^a
<i>Waist circumference, cm</i>			
<i>Whole cohort</i>			
<94/80	10/8,734	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
[94/80-102/88]	21/6,498	2.64 (1.24-5.61)	2.69 (1.21-5.98)
≥102/88	36/6,812	4.31 (2.14-8.69)	3.84 (1.55-9.49)
<i>P</i> value for trend		<0.001	0.004
<i>In lifetime nonsmokers</i>			
<94/80	7/5,597	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
[94/80-102/88]	10/3,826	1.96 (0.75-5.15)	2.28 (0.81-6.41)
≥102/88	19/4,200	3.37 (1.42-8.02)	3.85 (1.20-12.41)
<i>P</i> value for trend		0.005	0.02

^aAdjusted when applicable for age, gender, center, educational level, smoking status, BMI kg/m², physical ability, baseline cardiovascular disease history, baseline dyspnea, baseline chronic bronchitis symptoms, baseline asthma-like symptoms, and allergic rhinitis status at follow-up.

>50 years, the prevalence and incidence rates we observed are congruent with previously published data (14,27-29).

Data on the relationship between abdominal adiposity and asthma are limited, most relevant studies being, to the best of our knowledge, cross-sectional. Recently, in the California Teachers Study cohort (15) of middle-aged women, large WC (≥90 cm) was found to be associated with a twofold increased risk for current and for late-onset asthma (≥19 years), independently of BMI. Similarly, in the present study and in line with our longitudinal results, abdominal overweight and obesity were related to late- but not early-onset asthma, with stronger associations for current than for past asthma risk, in both sexes. In the North West Adelaide study (17), abdominal overweight and obesity, defined as in the present study, were strongly related to nonatopic asthma in both sexes. Another cross-sectional study of middle-aged subjects (18) reported significant associations between abdominal overweight and obesity and asthma risk in both sexes, irrespective of allergic status. In the present study, risks for incident asthma according to abdominal overweight and obesity were not modified by allergic rhinitis status, a predictor of asthma (30).

It has been proposed that obesity may result in a specific asthma phenotype with increased severity, decreased control and decreased steroid responsiveness (31). Although obesity may induce respiratory symptoms that mimic asthma (32), it has been demonstrated that obesity is not an independent predictor of misdiagnosis of asthma (33,34). In their study, Pakhale *et al.* (34) found obesity to affect the diagnosis of asthma only if patients had urgent visits for respiratory symptoms in the past 12 months. In our study, abdominal obesity was associated with asthma, whatever

current or past (i.e., defined as asthma without any attack or medication in the previous year). In addition, abdominal overweight and obesity were positively associated with asthma risk, in cross-sectional and longitudinal analyses, independently of BMI category.

The effects of adiposity are likely to be cumulative over lifetime and showing a latency period. Although the mechanism of the relationship between abdominal adipose tissue and asthma remains to be established, certain hypotheses can be proposed. Firstly, abdominal adiposity may mechanically affect diaphragm and chest wall compliance with decreased lung volumes, especially in the supine posture. Breathing at low volume has been shown to increase airway hyper-responsiveness (35). Secondly, adipose tissue mass, and specifically visceral fat deposit, correlates positively with circulating levels of proinflammatory markers such as leptin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α , and negatively with anti-inflammatory markers such as adiponectin, leading to a chronic low-grade inflammation (35). Elevated serum C-reactive protein, a sensitive marker of low-grade inflammation, was found to be associated with nonallergic but not allergic asthma (36). Adipokines released into the serum from inflamed adipose tissue may circulate to the lungs and contribute to airway hyper-responsiveness (35). In women, asthma status was found to be associated positively with serum leptin level (37) and negatively with serum adiponectin level (38). In addition, reduced ventilation at the lung base may lead to closure of peripheral lung units in the supine position, abnormal ventilation-to-perfusion ratio and arterial hypoxemia, exacerbating the local hypoxia that occurs in adipose tissue, and contributing to the systemic inflammation characteristic of obesity (35). Thirdly, comorbidities of obesity such as gastroesophageal reflux disease (5), obstructive sleep apnea, and insulin-resistance (18) may also play a role in the obesity-asthma link. In the elderly, the potential effects of obesity on asthma may be worsened by changes in pulmonary function with aging (39), with decreases chest wall compliance, elastic recoil of the lung and arterial partial pressure in oxygen, and the simultaneous decrease in muscle mass and increase in abdominal fat (12). The relatively more central distribution of fat in male subjects (12) could partly explain the stronger association between abdominal overweight and asthma in men than in women found in the present study.

In the present study, no independent relationship was found between BMI and asthma risk, irrespective of sex. The definition of obesity in the elderly is a matter of debate as it remains unclear whether global obesity is associated with comorbidity and disability (40). BMI is not an optimal marker of body fatness in the elderly, because body height diminishes and fat-free mass decreases with age (13). There is a need for specific guidelines on how to apply anthropometric data thresholds to define obesity in the elderly (40).

The coexistence of asthma with other chronic cardiovascular or lung diseases may complicate diagnosis in the elderly (14). In the present study, exclusion of subjects suffering from dyspnea or history of cardiovascular disease did not alter the association between WC and asthma risk. As lung function testing was not performed, we did not have

evidence for reversible airflow obstruction. However, performing effective spirometry in older adults is a challenge due to technical barriers and interpretative problems (age-related physiologic changes that mimic airflow obstruction, use of inappropriate reference equations leading to overdiagnosis of obstruction, in particular) (14). Moreover, in the elderly, overlap syndrome (41), a combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, is common, especially in patients with longstanding or severe asthma. The present study found chronic bronchitis symptoms in 25% of asthmatics; similar proportions were reported in studies based on clinical and spirometric characteristics (28,41). As there is increasing evidence that asthma and chronic obstructive pulmonary disease may share common risk factors such as obesity and metabolic disturbance (35,42), there is a need to reconsider the concept of asthma and chronic obstructive pulmonary disease as a single entity (43).

Some limitations to the present study need to be discussed. Diagnosis and onset of asthma, obtained from a validated questionnaire (22), were self-reported and therefore subject to reporting bias, especially in elderly individuals. However, Torén *et al.* (44) previously reported that in epidemiologic studies of causes of asthma operational definitions with high specificity are preferred, and questions based on self-reporting of a physician's diagnosis of asthma seem among those with the highest specificity. An acceptable accuracy of self-reported asthma compared against medical record data has been shown (45) in comparing self-reported and chart identified chronic diseases among inner-city seniors. In addition, the asthma prevalence observed in our study, is congruent with those previously reported in elderly (14,27). Furthermore, the differential association we observed between early- and late-onset asthma with abdominal adiposity, confirming previous findings (15), makes recall bias unlikely to be the sole reason for the existence of these two phenotypes. The major difficulty when studying late onset of asthma is clinicians' lack of understanding of the difference between late-onset as such and asthma that is late in being recognized (46). In the present study however, onset of asthma was defined by the age at symptoms onset. Some participants considered nonasthmatic at baseline may in fact have had childhood asthma which remitted and relapsed during follow-up and was thus mistaken for "incident" asthma. However, this type of misclassification is likely to be nondifferential and thus would tend to underestimate the association between WC and asthma incidence toward the null hypothesis. Exclusion of subjects with asthma-like symptoms at baseline did not alter the relationship between abdominal adiposity and asthma incidence. Skin testing or serum immunoglobulin E assay to determine sensitivity to specific allergens were not available in the present study, nor were direct measurement of fat-mass and fat-free mass. For practical and ethical reasons, direct measurement methods such as computed tomography and magnetic resonance imaging are restricted in large-scale studies, all the most in aged. If WC rather than magnetic resonance imaging cannot distinguish between visceral and abdominal

subcutaneous fat, WC has showed a stronger correlation with total abdominal fat (visceral and subcutaneous) than magnetic resonance imaging (47). Changes in body composition with aging can lead to a particular phenotype of "sarcopenic obesity," associating excess fat mass and reduced muscle mass (48). In the elderly, increase in abdominal fat with decrease in muscle mass and strength, with adipose tissue infiltration of skeletal muscle, promotes physical disability (48). In the present study, although asthma status was related to physical disability, the association between WC and asthma risk was independent of physical functioning.

To conclude, abdominal overweight and obesity were found to be independently and strongly related to asthma prevalence and incidence in a large population-based study in the elderly. Given the parallel increase in the prevalence of elderly persons and of abdominal obesity in industrialized countries, an increasingly obese elderly population will undoubtedly require more attention by researchers and clinicians. Studies aiming to understand the origin of late-onset asthma and the mechanisms involved in the obesity–asthma link are needed.

ACKNOWLEDGMENTS

The 3C study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen-Bordeaux II University, and the Sanofi-Synthélabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C study is also supported by the Caisse Nationale des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Haute Autorité de Santé, Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé, Conseils Régionaux de Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Program, "Cohortes et collections de données biologiques," Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, and Conseil Général de la Côte d'or.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

© 2011 The Obesity Society

REFERENCES

1. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661–666.
2. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. *Eur Respir J* 2004;24:740–744.
3. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004;160:969–976.
4. Rönmark E, Andersson C, Nyström L *et al.* Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J* 2005;25:282–288.
5. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T *et al.*; RHINE Study Group. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:116–121.
6. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582–2588.
7. Romieu I, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Body mass index, change in body silhouette, and risk of asthma in the E3N cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158:165–174.
8. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol* 2002;155:191–197.
9. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. (WHO technical report series: 894). 2000.

10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR *et al.*: American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.
11. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158–161.
12. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:6–15.
13. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A *et al.* A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1730–1735.
14. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803–813.
15. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL *et al.* Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort. *Thorax* 2009;64:889–893.
16. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Sex specificity of asthma associated with objectively measured body mass index and waist circumference: the Humboldt study. *Chest* 2005;128:3048–3054.
17. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE; North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1284–1291.
18. Husemoen LL, Glümer C, Lau C *et al.* Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergen sensitization. *Allergy* 2008;63:575–582.
19. Kronander UN, Falkenberg M, Zetterström O. Prevalence and incidence of asthma related to waist circumference and BMI in a Swedish community sample. *Respir Med* 2004;98:1108–1116.
20. Del-Rio-Navarro BE, Fanghänel G, Berber A *et al.* The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:118–123.
21. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–325.
22. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P; European Community Respiratory Health Study. Operational definitions of asthma in studies on its aetiology. *Eur Respir J* 2005;26:28–35.
23. Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 2007;195:129–137.
24. Kogevinas M, Antó JM, Tobias A *et al.* Respiratory symptoms, lung function and use of health services among unemployed young adults in Spain. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998;11:1363–1368.
25. The Criteria Committee for the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th edn.* Little Brown and Company 1994, pp. 253–255.
26. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol* 1966;21:556–559.
27. Nejjar C, Tessier JF, Letenneur L *et al.* Prevalence of self-reported asthma symptoms in a French elderly sample. *Respir Med* 1996;90:401–408.
28. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999;116:603–613.
29. Lundbäck B, Rönmark E, Jönsson E, Larsson K, Sandström T. Incidence of physician-diagnosed asthma in adults—a real incidence or a result of increased awareness? Report from The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2001;95:685–692.
30. Shaaban R, Zureik M, Soussan D *et al.* Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049–1057.
31. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729–734.
32. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477–1481.
33. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP *et al.*; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121–1131.
34. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K *et al.* A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010;137:1316–1323.
35. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087–93; quiz 1094.
36. Olafsdóttir IS, Gislason T, Thjodleifsson B *et al.* C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005;60:451–454.
37. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300–305.
38. Sood A, Cui X, Qualls C *et al.* Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. *Thorax* 2008;63:877–882.
39. Harrington J, Lee-Chiong T. Obesity and aging. *Clin Chest Med* 2009;30:609–14, x.
40. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E *et al.* Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1011–1029.
41. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728–735.
42. Leone N, Courbon D, Thomas F *et al.* Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:509–516.
43. Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004;126:96S–104S; discussion 159S.
44. Torén K, Brisman J, Järholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest* 1993;104:600–608.
45. Leikauf J, Federman AD. Comparisons of self-reported and chart-identified chronic diseases in inner-city seniors. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1219–1225.
46. Ayres JG. Late onset asthma. *BMJ* 1990;300:1602–1603.
47. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK *et al.* Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obes Facts* 2011;4:9–15.
48. Lorenzo C. Body composition and physical function in older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:211–212.