

AANAA : déterminants personnels et environnementaux de l'Asthme Allergique et Non Allergique de l'Adulte - Etude longitudinale européenne

Bénédicte Leynaert⁽¹⁾, David Soussan⁽¹⁾, Jean-Rodrigue Ndong⁽¹⁾, Jai Pirkash⁽¹⁾, Rafea Shaaban⁽¹⁾, Nathalie Leone⁽¹⁾, Catherine Neukirch^(1,3), Mahmoud Zureik⁽¹⁾, Françoise Neukirch⁽¹⁾, Fathi Driss⁽²⁾, et les membres du groupe de travail « Gender »⁽⁴⁾ et du comité de pilotage⁽⁴⁾ de l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey).

1. Inserm, U 700 - Paris, France; Université Paris-Diderot Paris 7, Paris, France. benedicte.leynaert@inserm.fr

2. Service de biochimie hormones et génétique, Hôpital X. Bichat, AP-HP, Paris, France.

3. Service de pneumologie A. Hôpital X. Bichat, AP-HP, Paris, France

4. <http://www.ecrhs.org/>

CONTEXTE ET OBJECTIF

Alors que la prévalence de l'asthme a fortement augmenté dans de nombreux pays, et plus particulièrement dans les pays ayant un style de vie « occidental », les raisons de cette augmentation restent mal connues. Bien que l'asthme ait une composante génétique importante, seuls des facteurs d'environnement peuvent expliquer l'augmentation aussi rapide de la prévalence.

La première hypothèse était que cette augmentation résultait d'une exposition plus importante aux allergènes et polluants de l'environnement intérieur et extérieur. Dans ce contexte, ***on s'interroge sur le rôle de la rhinite allergique dans le développement de l'asthme.*** « L'atopie », représente la prédisposition du sujet à se sensibiliser aux allergènes de l'environnement par un mécanisme qui fait intervenir une surproduction d'immunoglobulines E (IgE). Chez le sujet sensibilisé (ou « atopique »), l'exposition aux allergènes va déclencher des symptômes allergiques, de rhinite ou d'asthme. Considérés comme peu graves, les symptômes de rhinite sont souvent négligés. Cependant, la rhinite pourrait être un facteur prédictif du développement de l'asthme. Le "rhume des foins" associé à la sensibilisation aux pollens est la forme la plus connue, mais il existe d'autres formes de rhinite qui sont probablement plus souvent sous-diagnostiquées et sous traitées, et l'histoire naturelle de ces formes de rhinite est peu connue. Des études transversales indiquent que les sujets ayant une rhinite ont plus souvent de l'asthme ou une hyperréactivité bronchique que les sujets sans rhinite. Il a été suggéré que la rhinite pourrait être en elle-même un facteur de risque de l'asthme, et que la présence d'HRB chez les patients rhinitiques pourrait être considérée comme un état « pré-asthmatique ». ***Toutefois, des études longitudinales étaient nécessaires pour tester ces hypothèses.***

Une autre hypothèse, dite "hypothèse hygiéniste", suggère que l'amélioration des conditions d'hygiène et la diminution de l'exposition aux infections (dans la petite enfance notamment), pourraient expliquer en partie l'augmentation des allergies. Toutefois, la plupart des études ayant testé l'hypothèse hygiéniste indiquent bien un effet protecteur vis à vis de la sensibilisation allergique, mais il n'y a pas de relation avec l'asthme, notamment chez l'adulte.

Même si l'atopie est un déterminant important de l'asthme, une proportion non négligeable des adultes asthmatiques ne présente pas de sensibilisation aux allergènes. D'après l'observation de patients consultant à l'hôpital, cet asthme « *non-allergique* » pourrait être plus sévère que l'asthme « *allergique* », et plus fréquent chez les femmes et les personnes plus âgées. Cependant, l'asthme non-allergique a été relativement peu étudié, ***et on manque réellement d'information sur la fréquence et les facteurs de risque de l'asthme non-allergique en population générale.***

D'autres facteurs liés à l'environnement ou au style de vie « occidental » pourraient être impliqués dans l'augmentation de l'asthme. On s'interroge notamment sur l'effet de la diminution de l'activité physique. Alors que l'intérêt de l'activité physique a été établi pour d'autres maladies chroniques, les données actuelles ne permettent pas de conclure quant aux effets de l'activité physique vis-à-vis de l'asthme. Des études cliniques menées chez l'asthmatique montrent qu'une activité physique régulière contribue à augmenter le niveau de tolérance à l'effort. A l'inverse, plusieurs études réalisées auprès d'athlètes de haut niveau indiquent qu'une activité physique intense est associée à une augmentation de l'inflammation bronchique. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que ***l'obésité était associée à une augmentation du risque d'asthme. Dans certaines études, cette relation était plus marquée chez les femmes que chez les hommes, et plus marquée pour l'asthme non-allergique.*** Plusieurs facteurs pourraient expliquer la relation observée

entre l'obésité et l'asthme. Parmi les hypothèses avancées, des travaux récents menés chez l'animal suggèrent un effet possible des hormones dérivées des tissus adipeux, telle que la leptine qui pourrait avoir un rôle immunomodulateur et pro-inflammatoire. Les quelques études menées chez l'homme ne permettent pas à ce jour de conclure à un effet significatif de la leptine dans la relation obésité-asthme. Toutefois, ces études n'ont pas considéré spécifiquement l'asthme non-allergique.

L'objectif général de ce projet était l'étude, en population générale, des facteurs environnementaux et de leurs interactions avec des déterminants personnels et biologiques, vis-à-vis de la survenue et de l'histoire naturelle de la rhinite et de l'asthme allergique et non allergique, chez l'adulte.

Les facteurs d'environnement ont été abordés selon deux grandes thématiques :

- les allergènes et la rhinite***
- les facteurs liés au mode de vie occidental, en particulier l'activité physique et l'obésité.***

MATERIEL ET METHODES

Pour mener ce programme de recherche, nous avons choisi d'étudier également **l'hyperréactivité bronchique (HRB)**. L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, caractérisée par une obstruction variable des bronches. Trois désordres contribuent à rétrécir le calibre de la bronche et à s'opposer à la circulation de l'air : l'inflammation bronchique, l'hypersécrétion de mucus et la contraction du muscle bronchique (hyperréactivité bronchique, ou « HRB »). *L'HRB désigne la capacité du muscle bronchique à se contracter de façon exagérée quand il est stimulé par un agent qui n'entraîne pas de réaction chez le sujet sain.* L'HRB est la caractéristique fonctionnelle respiratoire principale de l'asthme. La réduction de l'HRB est notamment l'un des objectifs des programmes de prise en charge de l'asthme. Des études longitudinales ont montré que l'HRB était un facteur prédictif du développement de l'asthme. ***L'étude des déterminants de l'HRB est donc essentielle dans l'identification des facteurs de risque de l'asthme.*** Dans les études épidémiologiques, il est possible de mesurer l'HRB de manière standardisée par des tests qui consistent à faire inhaler au sujet une dose croissante d'un agent broncho-constricteur et à mesurer, après chaque dose, la diminution de la fonction respiratoire par rapport à sa valeur initiale.

L'objectif du projet concernant la « population générale », nous avons utilisé les données d'une vaste étude européenne sur la santé respiratoire **« European Community Respiratory Health Survey » (ECRHS)**. Au début du projet, cette cohorte comprenait une première étude à l'inclusion des sujets (T0), réalisée en 1991/92 (**ECRHS I**), et une étude de suivi des sujets, 8 à 10 plus tard (**ECRHS II**).

La première étude (ECRHS-I), menée dans 34 centres (dont 4 en France), comprenait deux phases. Dans une première phase, chaque centre tirait au sort un échantillon d'environ 3000 personnes, représentatif de la tranche d'âge des 20-44 ans, qui recevaient un questionnaire postal. Dans une deuxième phase, chaque centre tirait au sort un sous-échantillon, d'environ 600 personnes, à partir des répondants au questionnaire postal. Ces sujets étaient convoqués à l'hôpital pour réaliser un bilan respiratoire et allergologique complet (questionnaire, prise de sang avec dosage des immunoglobulines E (IgE) totales et des IgE spécifiques à 5 allergènes et tests cutanés pour mesurer l'atopie, bilan fonctionnel pulmonaire avec test à la méthacholine pour mesurer l'HRB).

Tous les sujets qui avaient participé à l'examen clinique à ECRHS I étaient éligibles pour participer à l'étude de suivi (ECRHS II). Le protocole reprenait le protocole d'ECRHS I, complété par des protocoles additionnels. En particulier, nous avons mis en place un protocole spécifique « asthme et statut hormonal », piloté par un groupe de travail international coordonné par notre équipe, afin d'étudier plus spécifiquement les facteurs liés à l'asthme de la femme. Ce protocole était optionnel, mais les centres qui acceptaient de participer devaient appliquer le protocole à toutes les femmes recrutées dans leur centre. Le protocole comprenait l'administration d'un questionnaire et le recueil d'un échantillon de serum pour des dosages biologiques. Ces dosages ont été réalisés par le laboratoire de Biochimie de l'hôpital Bichat (partenaire 2). Un premier travail a permis d'identifier les marqueurs à doser en priorité pour étudier le rôle des hormones sexuelles et des hormones liées à l'obésité dans l'asthme et l'inflammation bronchique. Les marqueurs retenus étaient les suivants :

- pour les hormones « féminines »/« masculines » : FSH, LH, oestradiol, progestérone, testostérone, DHEA et cortisol (dont le dosage est apparu nécessaire pour interpréter le dosage de la DHEA),
- pour les hormones liées à l'obésité : leptine et adiponectine,
- pour l'inflammation : la CRP (C-réactive protein).

PRINCIPAUX RESULTATS

Au total, 29 centres ont participé à l'étude ECRHS-II. Dans ces centres, sur les 15713 sujets provenant de l'échantillon représentatif examiné à l'inclusion (ECRHS-I, 1991-92), 9175 ont participé à l'étude de suivi (ECRHS-II ; 2000-2001). Douze centres ont participé au protocole « asthme et statut hormonal », et le laboratoire de Biochimie de l'hôpital Bichat (partenaire 2) a réalisé les dosages de 10 marqueurs biologiques (marqueurs de l'inflammation, adipocytokines et hormones sexuelles) pour près de 2500 femmes.

I. Allergènes, rhinite

L'un des objectifs était d'étudier l'histoire naturelle de la rhinite, chez les personnes sensibilisées aux pollens et chez les autres personnes, et de rechercher si la rhinite allergique représentait un facteur de risque vis-à-vis de l'asthme.

Le caractère multicentrique de l'étude ECRHS a permis d'analyser des résultats de tests allergologiques pour un nombre important de sujets. Ainsi, nous avons pu étudier le risque de développer un asthme ou de l'HRB chez les personnes ayant une rhinite, selon le type d'allergènes auxquels le sujet était sensibilisé.

Etude des relations entre la rhinite allergique et l'hyperréactivité bronchique

Nous avons tout d'abord étudié les relations entre la présence de rhinite et le risque de développer une HRB, chez 9719 sujets sans HRB à l'inclusion dans l'étude. Lors de l'examen de suivi, la proportion de personnes qui avaient développé une HRB était de près de 10% chez les sujets ayant une rhinite allergique, de 7% chez les sujets sensibilisés à au moins un allergène de l'environnement mais sans rhinite, mais seulement de 5,5% chez les sujets sans rhinite allergique ni sensibilisation. Après prise en compte des facteurs de confusion potentiels, les sujets ayant une rhinite allergique avaient deux fois et demi plus de risque de développer une HRB que les témoins. L'analyse a montré que chez les sujets sensibilisés uniquement au chat ou uniquement aux acariens, la présence de rhinite doublait le risque de survenue d'HRB par rapport à la seule sensibilisation.

Un autre résultat très intéressant de l'étude porte sur la rémission de l'HRB. Parmi les sujets ayant une HRB au début de l'étude, la rémission était plus fréquente chez les patients sensibilisés mais sans rhinite (51,8%) que chez ceux avec une rhinite (35,3%). Toutefois, si la rhinite était traitée par des corticoïdes par voie nasale la rémission était plus fréquente que chez les sujets ayant une rhinite non traitée (Odds Ratio = 0,33, I.C. à 95% : 0,14 – 0,75).

Seule une étude longitudinale pouvait permettre de savoir si la rhinite allergique était un facteur de risque pour la survenue de l'HRB. **Cette étude a apporté deux résultats originaux : la rhinite allergique est associée à l'augmentation de survenue d'hyperréactivité bronchique. De plus, elle est associée à la diminution des chances de rémission de l'hyperréactivité bronchique, sauf lorsque les patients sont traités efficacement pour leur rhinite.** Ces résultats ont été publiés dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Etude des relations entre la rhinite et la survenue de l'asthme

Nous avons estimé l'incidence de l'asthme chez 6461 participants sans asthme à l'inclusion, selon la présence de rhinite, et le type de sensibilisation allergique. Après une durée de suivi moyenne de 9 ans, l'incidence de l'asthme était de 1,1% chez les sujets non sensibilisés et sans rhinite, 1,9% chez les sujets sensibilisés sans rhinite, 3,1% (42 nouveaux cas) chez les sujets non sensibilisés avec rhinite et 4,0% (49 nouveaux cas) chez les sujets ayant une rhinite allergique. Par rapport aux sujets non sensibilisés et sans rhinite et après prise en compte des facteurs de confusion potentiels, le risque relatif de développer un asthme était de 2,71 pour les rhinites non allergiques et 3,53 pour les rhinites allergiques.

Par ailleurs, l'étude de la relation entre la rhinite et l'apparition de l'asthme selon la présence d'hyperréactivité bronchique, suggère que l'effet de la rhinite dans le développement de l'asthme passe en partie par le développement de l'HRB. Cette observation est importante car l'HRB est considérée comme un processus dynamique dont l'intensité peut être diminuée par l'administration d'un traitement anti-inflammatoire approprié.

Au total, les résultats obtenus indiquent que la rhinite, même en l'absence de sensibilisation allergique, est un puissant facteur prédictif du développement de l'asthme, chez l'adulte. Les résultats de cette recherche ont été publiés dans le Lancet.

II – Mode de vie : inactivité physique, obésité, hormones

Asthme allergique et non- allergique

D'après les études cliniques, l'asthme non-allergique serait plus fréquent chez les femmes. **Un des objectifs était d'obtenir des données sur la distribution de l'asthme non-allergique en population générale, et de tester l'hypothèse selon laquelle les femmes seraient plus à risque d'asthme non-allergique par rapport aux hommes.**

A partir des données de l'étude ECRHS, **nous avons montré, pour la première fois, que l'incidence de l'asthme non-allergique était plus élevée chez les femmes, par rapport aux hommes, tout au cours de la vie reproductive, alors qu'il n'y avait pas de différence pour l'incidence de l'asthme allergique.** Les résultats de cette recherche ont fait l'objet de plusieurs communications et ont permis d'orienter les autres projets de recherche, par une approche mieux ciblée.

Activité Physique

Un autre objectif concernait les relations entre l'activité physique et l'asthme. Il s'agissait de savoir si l'activité physique régulière modérée, telle que celle pratiquée en population générale, était bénéfique vis-à-vis de l'asthme, ou pouvait représenter un risque.

Afin de disposer d'un marqueur objectif, nous avons étudié les relations entre l'activité physique et l'hyperréactivité bronchique (HRB). Nous avons utilisé les données de l'étude ECRHS II. A notre connaissance, cette recherche est la première étude sur les relations entre activité physique et HRB en population générale.

Les résultats de cette recherche ont mis en évidence **une association négative très forte entre l'HRB et l'activité physique.** La prévalence de l'HRB était de 14,5% chez les sujets pratiquant une activité physique moins d'une fois par semaine, de 11,6% chez ceux pratiquant 2-3 fois par semaine et de 10,9% chez ceux pratiquant plus de 3 fois par semaine ($p < 0.001$). De même, si on considérait la durée hebdomadaire au lieu de la « fréquence », **la prévalence de l'HRB diminuait avec la durée de l'activité physique** ($p < 0.001$; voir tableau en annexe). Ces résultats indiquent que la pratique d'une activité physique régulière, même modérée, est associée à une diminution de l'hyperréactivité bronchique. Les résultats de cette recherche ont été publiés dans *Thorax*.

Obésité, adipocytokines et asthme

Les modèles animaux suggèrent que certaines protéines produites au niveau des tissus adipeux pourraient être impliquées dans la relation entre l'obésité et l'asthme. En particulier, la leptine, qui est augmentée chez les personnes obèses pourrait avoir un effet pro-inflammatoire et immunomodateur pertinent dans l'asthme, tandis que l'adiponectine, dont les niveaux sont diminués chez les personnes en surpoids pourrait avoir un effet anti-inflammatoire. Peu d'études ont été menées chez l'homme.

Un autre objectif était d'étudier les relations entre l'obésité et l'asthme et de déterminer le rôle de la leptine dans la relation obésité-asthme. Les conclusions de notre recherche sur l'asthme non-allergique et les données de la littérature nous ont conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle un niveau élevé de leptine pourrait être associé à une augmentation du risque d'asthme non-allergique, chez la femme.

Le grand nombre d'échantillons de serum pour lesquels la leptine a été dosée nous a permis d'étudier séparément l'asthme allergique et l'asthme non-allergique, et de **montrer pour la première fois, une relation significative indépendante entre un niveau élevé de leptine et le risque d'asthme non-allergique chez la femme.** En revanche, il n'y avait pas tendance pour l'asthme allergique. Après ajustement sur les différents facteurs de confusion potentiels dont l'obésité, le risque d'asthme non-allergique restait significativement plus élevé chez les femmes ayant un niveau élevé de leptine. Nos

résultats suggèrent que l'augmentation du niveau de leptine pourrait en partie expliquer la relation entre l'obésité et l'asthme. Ces résultats ont été présentés en communication orale au congrès de l'European Respiratory Society, à Vienne, en septembre 2009, et un article est soumis pour publication.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La collaboration entre des partenaires de différents horizons (équipe d'épidémiologie de l'U700 de l'INSERM, service de pneumologie et laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Bichat, et autres équipes de recherche européennes) nous a permis d'obtenir des résultats originaux particulièrement intéressants qui ont reçu un accueil très favorable de la communauté scientifique internationale.

La plupart des résultats déjà obtenus dans le cadre du présent projet ouvrent de nouvelles perspectives de recherche, et pourront avoir des retombées en terme de santé publique.

- *En ce qui concerne la recherche sur les relations Rhinite-Asthme*, nous avons montré que les personnes souffrant de rhinite (allergique ou non-allergique) étaient plus à risque de développer de l'HRB, puis de l'asthme, par rapport aux personnes sans rhinite. Nos résultats suggèrent donc l'existence d'une relation forte entre la rhinite et le développement de l'inflammation au niveau des voies aériennes inférieures. Ce résultat original pose la question du traitement de la rhinite comme possible mesure de prévention de l'asthme.

- *En ce qui concerne l'asthme non-allergique*. Nous avons montré que l'incidence de l'asthme non-allergique était plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes, tout au long de la vie reproductive. Ce résultat pose l'hypothèse d'un rôle des hormones sexuelles ou d'autres marqueurs biologiques significativement différents chez les femmes par rapport aux hommes (comme la leptine par exemple), dans le développement de l'asthme non-allergique. Plusieurs recherches ont donc été menées à partir des données recueillies à ECRHS II sur les relations entre le statut hormonal et l'asthme de la femme. Une recherche est actuellement menée dans le cadre d'une thèse en santé publique, pour étudier le pronostic de l'asthme non-allergique chez les hommes et les femmes, et l'évolution de cet asthme entre les études ECRHS I et ECRHS II. Cette thèse porte également sur les relations entre le niveau des hormones sexuelles et l'asthme allergique et non-allergique. Toutefois, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'étudier les courbes d'incidence de l'asthme allergique et non-allergique, après 50 ans.

- *En ce qui concerne la recherche sur le mode de vie*. Les implications de notre recherche sur les conséquences d'un manque d'activité physique sont particulièrement intéressantes car il s'agit d'un facteur qui est à la fois fréquent dans nos sociétés occidentales, et modifiable. Les résultats indiquent que la pratique d'une activité physique même modérée est associée à une diminution de l'hyperréactivité bronchique. Si cette relation est causale, cela implique qu'une légère augmentation de la pratique d'une activité physique par l'ensemble de la population, pourrait réduire considérablement la prévalence de l'HRB.

- *En ce qui concerne la recherche sur l'obésité, et les relations entre le niveau de leptine et l'asthme*, nos résultats apportent un argument essentiel en faveur de l'hypothèse selon laquelle un niveau élevé de leptine pourrait en partie expliquer la relation obésité-asthme observée chez les femmes. La mise en évidence d'une association indépendante entre la leptine et l'asthme renforce l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'obésité et l'asthme, et ouvre de nouvelles perspectives vis-à-vis de la prise en charge de l'asthme, particulièrement chez les personnes en surpoids. Le projet initial prévoyait le dosage de la seule hormone leptine pour étudier les relations entre l'obésité et l'asthme. Toutefois, nous avons décidé de consacrer un budget particulier pour doser également l'adiponectine (une autre hormone sécrétée par les adipocytes) et une recherche est actuellement menée par un étudiant en post-doctorat pour étudier les relations entre le niveau de cette hormone et l'hyperréactivité bronchique et l'asthme.

Au total, les résultats obtenus apportent des éléments de connaissance nouveaux dans l'épidémiologie de l'asthme. Toutefois, ils soulèvent également de nouvelles hypothèses dont certaines ne peuvent pas être testées à partir des données disponibles actuellement. Aussi, il a été décidé, en concertation avec l'ensemble des centres de l'étude ECRHS, de réaliser un nouveau suivi des personnes de la cohorte. Le protocole de l'étude a été soigneusement élaboré

au cours de ces dernières années en tenant compte des résultats déjà obtenus et en fonction des nouvelles hypothèses à tester. Vingt neuf centres participent à ce nouveau suivi de la cohorte, dont les 4 centres français. Le recueil des données de l'étude ECRHS III a débuté en 2011 et devrait être terminé d'ici la fin de l'année 2012. Il s'agira alors de l'une des plus vastes enquêtes menées chez l'adulte en population générale, avec des données standardisées sur les symptômes respiratoires, la sensibilisation aux allergènes communs de l'environnement, et des mesures de la fonction respiratoire, pour une durée de suivi de 20 ans.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

THESE

Une thèse, en relation directe avec le projet, a été soutenue le 20 novembre 2008 à l'Université Paris XI par le Docteur Rafea Shaaban. Titre : « L'hyperréactivité bronchique non spécifique : déterminants et interrelations avec la rhinite allergique et l'asthme ».

Ce projet a également donné lieu à un autre projet de recherche, mené actuellement par le Dr. Jai Pirkash, dans le cadre d'une thèse de Santé Publique sur le rôle des hormones sexuelles dans l'asthme allergique et non-allergique, et le pronostic (persistance, rémission) de l'asthme non-allergique chez les hommes et les femmes.

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney P, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. **Lancet** 2008;**372**:1049-57

Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, Garcia-Aymerich J, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG, Neukirch F, Zureik M. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. **Thorax**. 2007 May;**62**(5):403-10.

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Antó JM, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Sunyer J, Wjst M, Burney P, Neukirch F, Leynaert B. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: A population-based study. **Am J Respir Crit Care Med** 2007;**176**(7):659-66.

Raherison C, Janson C, Jarvis D, Burney P, Cazzoletti L, de Marco R, Neukirch F, Leynaert B. Evolution of asthma severity in a cohort of young adults: is there any gender difference? **PLoS One**. 2009 Sep 25;**4**(9):e7146.

Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. **Am J Respir Crit Care Med**. 2009 Mar 15;**179**(6):509-16.

Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antó JM, Plana E, Jarvis D, Janson C, Neukirch F, Zemp E, Dratva J, Wjst M, Svanes K, Leynaert B, Sunyer J. Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. **J Allergy Clin Immunol**. 2008 Jan;**121**(1):72-80.

MacSali F, Real FG, Plana E, Sunyer J, Anto J, Dratva J, Janson C, Jarvis D, Omenaas ER, Zemp E, Wjst M, Leynaert B, Svanes C. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. **Am J Respir Crit Care Med**. 2011 Jan 1;**183**(1):8-14.

Articles en préparation

Leynaert B, Soussan D, Driss F, Demoly P, Wjst M, Antó JM, Cerveri I, Dratva J, Gislason T, Heinrich J, Janson C, MacSali F, Omenaas E, Real FG, Sunyer J, Svanes C, Zemp E, Zureik M, Jarvis D, Burney P, Neukirch F. High leptin levels are associated with asthma in obese and normal-weight women.

Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, Dratva J, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Kuenzli N, de Marco R, Omenaas E, Real FG, Wjst M, Zemp E, Zureik M, Burney P, Antó JM, Neukirch F. Gender differences in adult incidence of allergic and non-allergic asthma.

Ndong JR, Soussan D, Driss F, Leynaert B and coll. Adiponectin levels and risk of asthma and bronchial hyperresponsiveness in women.

Communications internationales avec résumé publié

Leynaert B, Leone N, Driss F, Gislason T, Gomez Real F, Janson C, Jarvis D, Svanes C, Sunyer J, Zemp E, Neukirch F. Asthma and menstrual cycle levels of estradiol and progesterone. Annual European Respiratory Society Congress, Stockholm, Suede, 15-19 September 2007 ; 235s : E1426.

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney P, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma. A longitudinal population-based study from ECRHS. American Thoracic Society. ATS Meetings Toronto, Canada, 16-21 Mai 2008.

Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Burney P, Anto JM and Neukirch F. Gender differences in asthma: prevalence, diagnosis, and incidence of atopic and non atopic asthma. European Respiratory Society Congress, Berlin 4-8 Octobre 2008. 203s : P1183

Leynaert B, Soussan D, Leone N, Jarvis D, Anto JM, Dratva J, Gislason T, Janson C, Omenaas E, Real F, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Driss F, Neukirch F, Burney P, on behalf of the ECRHS - GENDER Working Group. Association between serum leptin and asthma in women. European Respiratory Society Congress, Vienne, 12-16 septembre 2009 ; 491s : 2808