

# ASTHME ET TABAC

**R. KHELAFI, F. OUSSEDIK**

Service de pneumophtisiologie B. CHU Béni Messous Alger

## Résumé

La prévalence du tabagisme est identique dans la population générale et chez les asthmatiques. Le tabagisme actif et passif est un facteur de risque d'apparition, de persistance, de sévérité et du mauvais contrôle de l'asthme. Le tabac modifie les caractéristiques de l'inflammation bronchique avec une prédominance neutrophilique responsable d'une résistance aux corticoïdes inhalés. En outre, la fumée de tabac a un effet pro-inflammatoire et entraîne une majoration de l'hyperréactivité bronchique non-spécifique. Le sevrage tabagique de l'asthmatique fumeur est la mesure essentielle de la prise en charge de cette association délétère.

Mots clés : Asthme-Tabagisme- Inflammation bronchique- Résistance aux corticoïdes inhalés- Sevrage tabagique

## Summary

The prevalence of smoking is identical in the general population and in asthmatics. Active and passive smoking is a risk factor for the onset, persistence, severity and poor control of asthma. Tobacco modifies the characteristics of bronchial inflammation with a neutrophilic predominance responsible for resistance to inhaled corticosteroids. In addition, tobacco smoke has a pro-inflammatory effect and leads to an increase in non-specific bronchial hyperreactivity. The smoking cessation of the asthmatic smoker is the essential measure of the management of this deleterious association.

Key words: Asthma - Smoking - Bronchial inflammation- Resistance to inhaled corticosteroids- Smoking cessation

## 1. INTRODUCTION

Le tabac est le facteur de risque majeur de nombreuses pathologies respiratoires. Sa consommation est associée à une morbidité et une mortalité accrues. L'asthme est quant à lui, une des pathologies chroniques respiratoires les plus fréquentes caractérisée par une atteinte pulmonaire obstructive, réversible initialement. Parmi ces facteurs aggravants, le tabagisme est responsable d'un mauvais

contrôle et d'une sévérité accrue de l'asthme, ainsi que d'un nombre élevé d'hospitalisations aux urgences, de déclin plus rapide de la fonction pulmonaire et de résistance au traitement corticostéroïde inhalé.

## 2. EPIDEMIOLOGIE

Les personnes asthmatiques, ont le même comportement en termes de fréquence de consommation vis-à-vis du tabac que les non-asthmatiques (1). Les études de cohorte ont montré que le tabagisme actif était significativement associé à l'asthme de l'adulte jeune, et favoriserait la persistance de l'asthme à l'âge adulte (2).

## 3. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ASTHME CHEZ LE FUMEUR

### 3.1. Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS) est augmentée chez l'asthmatique fumeur. Sa fréquence et sa sévérité sont étroitement corrélées à la durée et à l'intensité du tabagisme actif et passif. L'HRBNS est d'autant plus marquée que le sujet a commencé à fumer avant l'âge de 20 ans (7).

### 3.2. Inflammation bronchique

Chez l'asthmatique fumeur, l'inflammation bronchique est à prédominance neutrophilique alors que, chez l'asthmatique non-fumeur, il s'agit essentiellement d'un infiltrat à éosinophiles. Cette constatation est basée sur l'analyse d'échantillons recueillis à partir de lavages broncho-alvéolaires et d'expectorations induites (8). Chez les asthmatiques non-fumeurs, l'hyper neutrophilie des voies aériennes est l'apanage des asthmes sévères. Chez le fumeur asthmatique, l'augmentation des neutrophiles se retrouve déjà pour les asthmes légers à modérés.

Le tabac modifie également la population lymphocytaire. Les lymphocytes T CD8, dont on connaît les propriétés cytotoxiques, sont retrouvés à des taux accrus par rapport aux asthmatiques non-fumeurs (8). L'interleukine-8 (IL-8) incriminée dans le développement de la BPCO chez les fumeurs (9) est un médiateur ayant une activité chimiotactique sur les neutrophiles. Cette interleukine est accrue chez les fumeurs asthmatiques et son taux est directement corrélé à l'importance de la neutrophilie et au déficit des débits

expiratoires). De la même façon, les taux de leucotriènes B<sub>4</sub>, un autre agent chimiotactique pour les neutrophiles, sont augmentés dans les expectorations des asthmatiques fumeurs. Par contre, l'interleukine-18, une cytokine favorisant le profil Th1, se retrouve à des taux nettement diminués dans les expectorations induites des sujets fumeurs asthmatiques.

#### 4. CONSEQUENCE DU TABAGISME SUR L'ASTHME

##### 4.1. Conséquence du tabagisme sur le développement d'asthme

Quand l'initiation tabagique précède l'apparition d'asthme, cette consommation de tabac rend l'asthme plus symptomatique. Lorsque l'asthme apparaît après le début du tabagisme, ce dernier pourrait être responsable de l'apparition de la maladie. Plusieurs études qui ont pour but d'évaluer le risque d'asthme chez les fumeurs et les anciens fumeurs, ont montré le rôle favorisant du tabac dans le développement de l'asthme (3) particulièrement chez les patients atopiques et les femmes. Le risque accru chez les atopiques suggère une synergie entre allergie et tabac dans le développement du phénotype asthmatique. La sensibilité accrue des femmes serait peut être liée à une dépendance plus importante vis-à-vis du tabac et donc à la difficulté d'arrêter de fumer lors de l'apparition des premiers symptômes (3).

Selon certains auteurs, la période qui suit le sevrage tabagique serait particulièrement à risque de développer un asthme. Ce phénomène serait associé à un déséquilibre immunologique transitoire à l'arrêt du tabac, qui favoriserait l'expression du phénotype asthmatique (4)

##### 4.2. Conséquence du tabagisme sur la sévérité de l'asthme

L'asthme du fumeur est associé à une morbidité et une mortalité plus élevée que les non fumeurs (5). Une étude de cohorte d'atopiques avec rhinite devenus asthmatiques, a montré le rôle déterminant du tabac dans la sévérité et le mauvais contrôle de l'asthme avec une relation dose-réponse (6). Le tabagisme, actif est un facteur de risque de consultation aux urgences et d'hospitalisation pour asthme. Plus de la moitié des asthmatiques hospitalisés pour asthme sont tabagiques avec une relation entre tabac et sévérité de l'asthme. Le recours à la ventilation assistée est plus fréquent chez les asthmatiques fumeurs.

##### 4.3. Conséquence du tabagisme sur le déclin de la fonction respiratoire

La perte fonctionnelle respiratoire chez l'asthmatique fumeur

dépend de 5 facteurs : le remodelage des petites voies aériennes dû à l'inflammation par les éosinophiles et les lymphocytes, les broncheectasies, la fibrose pulmonaire post-infectieuse, l'emphysème et la bronchite chronique tabagique. L'asthme du fumeur évolue progressivement vers une obstruction fixée irréversible. Selon une étude américaine (10) qui a suivi les données spiro-métriques de jeunes adultes de 18 à 30 ans pendant 10 ans a montré qu'un asthmatique fumeur a un déclin de 17,8 % du VEMS entre l'âge de 18 et de 40 ans tandis qu'un sujet non asthmatique et non fumeur n'a un déclin que de 8,5 %. Plus le tabagisme est important, plus le déclin est marqué. À tabagisme comparable, les femmes ont plus de symptômes d'asthme et un déclin plus marqué du VEMS (11).

#### 5. TRAITEMENT DE L'ASTHMATIQUE FUMEUR

##### 5.1. Traitement de l'asthme

La fumée de cigarette augmente l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique. Le traitement de l'asthmatique fumeur est difficile. Ce dernier semble moins sensible aux effets bénéfiques des corticostéroïdes inhalés (CSI) que l'asthmatique non fumeur. Trois hypothèses sont étudiées : une augmentation de la clairance des CSI consécutive à l'augmentation de la perméabilité muqueuse en rapport avec le tabagisme, une diminution de l'activité des histones déacétylases par un stress oxydatif et une diminution de la capture des CSI liée à l'inflammation bronchique. L'augmentation des polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration est très marquée chez l'asthmatique fumeur et jouerait un rôle dans la cortico résistance. Chalmers et al ont comparé l'action de corticoïdes à doses élevées (fluticasone 1000mg/jour pendant trois semaines) chez les asthmatiques fumeurs et non-fumeurs. Les résultats de cette étude ont montré que la fonction pulmonaire, évaluée par la mesure du DEP (débit expiratoire de pointe) et du VEMS (volume expiré maximal par seconde), est nettement améliorée par la fluticasone chez les non-fumeurs mais pas chez les fumeurs (12) Une autre étude, publiée par Chaudhuri et al. (13) a montrée que le VEMS et le DEP sont considérablement améliorés par le traitement par corticoïdes oraux chez les non-fumeurs. Par contre, chez les fumeurs, on ne dénote pas de variation significative. On retrouve chez les anciens fumeurs un effet intermédiaire, avec amélioration du DEP, mais pas du VEMS. L'évolution des symptômes respiratoires corrobore celle de la fonction respiratoire. Les résultats obtenus chez les anciens fumeurs invitent à penser que la cortico résistance

serait réversible après arrêt du tabac (13).

En revanche, l'étude menée par Tomlinson et al a montré qu'un traitement plus long par corticoïdes inhalés parvient à améliorer quelque peu les symptômes et la fonction respiratoire des asthmatiques fumeurs, et donc, à lever du moins partiellement cette résistance (14).

Par ailleurs, les corticoïdes utilisés en association avec d'autres molécules peuvent voir leurs effets potentialisés. La théophylline, par exemple, augmente l'activité de l'histone déacétylase. De cette manière elle agit en synergie avec les corticoïdes, ce qui permet de réduire les doses de ceux-ci en augmentant leur efficacité. Les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase-4 ont également une activité anti-inflammatoire. Dans le traitement de la BPCO, ils ont une action inhibitrice au niveau des neutrophiles, ce qui pourrait être utile dans l'asthme du fumeur. Par ailleurs, les antagonistes de l'IL-2 et de l'IFN- $\alpha$  ont montré une activité intéressante dans des situations de corticorésistance.

## 5.2. Traitement du tabagisme

L'arrêt du tabac est très bénéfique chez l'asthmatique. Les traitements pharmacologiques du sevrage ont les mêmes indications que dans la population générale et doivent être prescrits en association avec une prise en charge psycho-comportementale. L'arrêt du tabac entraîne une amélioration de la toux, des sifflements respiratoires, des symptômes nocturnes et du volume de l'expectoration après un an d'arrêt. L'amélioration de la fonction pulmonaire apparaît une semaine après l'arrêt du tabac et se poursuit jusqu'à la sixième semaine après l'arrêt. Cette amélioration rapide de la fonction traduit la réversibilité de l'obstruction bronchique de ces patients. Par ailleurs, on observe une réduction du pourcentage de polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration mais pas de changement des taux des médiateurs de l'inflammation. Ce qui implique que l'arrêt du tabac ne modifie pas la réponse aux CSI, au moins à court terme.

## 6. CONCLUSION

L'association asthme et tabac est très délétère. La situation de l'asthmatique fumeur diffère fortement de celle du non fumeur, tant au niveau des mécanismes impliqués, que des symptômes et du traitement. Le tabagisme favorise l'apparition de l'asthme et son mauvais contrôle. L'asthme du fumeur est un phénotype distinct, caractérisé par un déclin plus rapide de la fonction et une cortico résistance. La recherche de nouvelles alternatives aux corticoïdes inhalés

paraît nécessaire. Toutefois, il semble évident que l'arrêt du tabac est la meilleure prévention de l'aggravation des symptômes et de l'escalade thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Raheison C, Taytard A, Annesi-Maesano I. Tabagisme, asthme et phénotypes associés. Approche épidémiologique. Rev Mal Respir 2003;20:233-47.
2. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness aakola from early childhood to age 33 in a national British cohort. Br Med J 1996;312:1195-9.
3. Piipari R, Jaakola JJK, Jaakola N. Smoking and asthma in adults. Eur Respr.J.2004.24, 734-739.
4. Godtfredsen NS, Lange P, Prescott E et al. Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. Eur Respir J, 2001, 18, 549-554.
5. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Eur Respir J, 2000, 15, 470-477.
6. Polosa R. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1428-34.
7. Juusela M, et al. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. Eur Respir J 2013;42:1503-15.
8. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E.— Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J, 2004, 24, 822-833.
9. McCrea KA, Ensor JE, Nall K et al.— Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150, 696-703.
10. Postma D. The asthma-COPD overlap syndrome. NEJM 2015;373(13):1241-9.
11. Apostol G, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. AJRCCM 2002;166(2):166-72.
12. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA et al.— Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax, 2002, 57, 226-230.
13. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD et al.— Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroid in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168, 1308-1311.
14. Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R et al.- Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. Thorax, 2005, 60, 282-287.