



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Effet du tabagisme sur la sévérité, le contrôle et l'évolution de l'asthme allergique

Effects of tobacco smoking on the severity, control and course of allergic asthma

A. Ben Saad*, R. Kadoussi, A. Migaou, S. Cheikh Mhamed, N. Fahem, N. Rouatbi, S. Joobeur

Service de pneumologie et d'allergologie, hôpital universitaire Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 18 septembre 2019

Accepté le 13 février 2020

Disponible sur Internet le 10 avril 2020

Mots clés :

Asthme

Tabagisme

Allergie

Contrôle

Exploration fonctionnelle respiratoire

RÉSUMÉ

Introduction. – L'asthme et le tabagisme sont deux problèmes majeurs de santé dans le monde. Le patient asthmatique fumeur présente un phénotype bien distinct au niveau du mécanisme, des symptômes et également de l'évolution.

But. – Étudier l'effet du tabagisme sur la présentation clinique, la fonction respiratoire, le contrôle et l'évolution de l'asthme allergique.

Méthodes. – Étude rétrospective portant sur 1500 patients asthmatiques allergiques suivis à l'hôpital universitaire Fattouma Bourguiba de Monastir (Tunisie) entre 1997 et 2016. Nous avons comparé deux groupes : groupe 1 (G1 : asthmatiques fumeurs) et groupe 2 (G2 : asthmatiques non-fumeurs).

Résultats. – Le tabagisme actif était retrouvé chez 142 patients (9,4 %). Le groupe des fumeurs était caractérisé par un âge de début des signes cliniques plus précoce (G1 : 22,9 ans vs G2 : 27,8 ans ; $p < 0,001$), un pourcentage plus faible d'atopie personnelle ($p = 0,002$) et d'atopie familiale ($p = 0,008$), une fréquence plus élevée de trouble ventilatoire obstructif (G1 : 18,5 %, G2 : 6,7 % ; $p < 0,001$) et un taux plus faible de la réversibilité sous bronchodilatateurs ($p = 0,01$). Une sévérité accrue de la maladie asthmatique était observée dans G1 avec un taux plus faible d'asthme contrôlé (G1 : 59,9 %, G2 : 68,9 % ; $p = 0,028$), plus d'hospitalisation en pneumologie ($p = 0,03$), en réanimation ($p = 0,04$) avec plus de recours à la ventilation mécanique invasive ($p = 0,02$) et aux traitements paliers 4 et 5 ($p = 0,03$).

Conclusions. – Le tabagisme chez les asthmatiques allergiques est associé à une altération de la fonction respiratoire, un moindre contrôle de l'asthme avec plus de recours aux soins en termes d'hospitalisations et de traitement.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – Asthma and tobacco smoking constitute two major public health problems worldwide. Asthmatic patients who smoke represent a distinct phenotype in terms of disease mechanism, symptoms and progression.

Purpose of research. – To study the effects of tobacco smoking on clinical presentation, respiratory function, control and course of allergic asthma.

Methods. – This is a retrospective study of 1500 allergic asthmatic patients followed at Fattouma Bourguiba Teaching Hospital in Monastir (Tunisia) between 1997 and 2016. We compared two groups: group 1 (G1: asthmatic smokers) and group 2 (G2: asthmatic non-smokers).

Results. – One hundred and forty-two (9.4%) patients were active tobacco smokers. The smoker group was characterized by early onset of clinical signs (G1: 22.9 years vs. G2: 27.8 years; $P < 0.001$), a lower percentage of personal atopy ($P = 0.002$) and of familial atopy ($P = 0.008$), higher frequency of ventilatory obstruction (G1: 18.5%, G2: 6.7%; $P < 0.001$) and a lower level of reversibility with bronchodilators ($P = 0.01$). Increased severity of asthma was observed in G1 with a lower rate of controlled asthma (G1:

Keywords:

Asthma

Tobacco smoking

Allergy

Control

Respiratory function tests

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ahmedbensaad28@yahoo.fr (A. Ben Saad).

59.9%, G2: 68.9%; $P=0.028$), with a higher number of hospitalizations in pulmonology departments ($P=0.03$) and intensive care units ($P=0.04$), and with a greater need for invasive mechanical ventilation ($P=0.02$) and stage 4 and 5 treatment ($P=0.03$).

Conclusions. – Tobacco smoking in allergic asthmatics is associated with impaired respiratory function, reduced control of asthma, and greater recourse to care in terms of both hospitalization and treatment.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'asthme et le tabagisme sont deux problèmes majeurs de santé dans le monde. Le monde compte à ce jour 1,25 milliard de fumeurs, dont les deux tiers se trouvent dans les pays développés. En effet, en Europe, par exemple, une personne sur quatre environ fume de manière régulière [1]. Le tabagisme est reconnu comme étant un facteur de risque majeur au niveau respiratoire. Sa consommation est associée à une morbidité et une mortalité accrues. Il est le principal facteur de risque dans la bronchopneumopathie chronique obstructive et dans le cancer bronchique, toutefois, il ne faut pas négliger son rôle dans l'asthme de l'adulte et de l'adolescent.

Chez les personnes asthmatiques, la prévalence du tabagisme est assez semblable à celle de la population générale. Aux États-Unis, 17 à 35 % des asthmatiques fument de manière régulière et si on inclut les anciens fumeurs, ce taux monte jusqu'à 43 % [2]. Malgré ce rapprochement de la prévalence entre ces deux groupes, il est bien prouvé que l'association asthme-tabac est délétère [3]. Les mécanismes d'action du tabagisme dans l'asthme, partiellement connus, seraient en lien avec une augmentation de l'inflammation au niveau bronchique à prédominance neutrophile et une majoration de l'hyperréactivité bronchique [4].

En effet, le tabagisme actif et passif favorisent le développement de l'asthme. D'autre part, il a également été démontré son rôle aggravant dans l'asthme, à l'origine d'un mauvais contrôle de la maladie et sa sévérité engendrant un coût important de sa prise en charge. Il est incriminé comme étant un potentiel facteur déclenchant d'une crise d'asthme, d'un asthme aigu grave et comme accélérant le déclin de la fonction respiratoire du patient asthmatique [4].

Quant au tabagisme passif pendant l'enfance et le tabagisme maternel au cours de la grossesse, il est incriminé dans l'augmentation de la fréquence de l'asthme avec un mauvais contrôle de la maladie ainsi qu'un déclin de la fonction pulmonaire et une hyperréactivité bronchique [5]. Le patient asthmatique fumeur présente ainsi un phénotype bien distinct de l'asthmatique non-fumeur tant au niveau du mécanisme, des symptômes mais également de l'évolution. Mais, en dépit de leur nombre important, les sujets asthmatiques fumeurs ont longtemps été systématiquement exclus des études réalisées sur cette pathologie. Plus particulièrement, la relation entre le tabagisme et le phénotype d'asthme allergique est peu étudiée dans la littérature.

D'où l'intérêt de ce travail ayant pour but de déterminer l'influence du tabagisme sur le profil et l'évolution de l'asthme allergique.

2. Patients et méthodes

2.1. Type de l'étude

C'est une étude rétrospective descriptive portant sur les dossiers de patients asthmatiques allergiques hospitalisés dans le service de pneumologie et d'allergologie et/ou suivis à la consultation de l'hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir durant la période allant de janvier 1997 à décembre 2016.

2.2. Diagnostic de l'asthme

Le diagnostic d'asthme a été retenu selon les recommandations du *Global Initiative for Asthma* GINA 2018 [6] devant des éléments cliniques et fonctionnels respiratoires. Les paramètres cliniques comportaient la présence des épisodes récidivants de toux, de sifflements, d'oppressions thoraciques et de difficultés respiratoires secondaires à l'exposition à différents stimuli. Ces épisodes sont soit réversibles spontanément soit après inhalation d'un bronchodilatateur. Les constatations fonctionnelles respiratoires montraient une limitation des débits expiratoires variables objectivée par la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif réversible, ou une variabilité inter quotidienne du débit expiratoire de pointe (DEP) ou une amélioration du volume expiratoire maximal la première seconde (VEMS) après la mise sous traitement.

2.3. Confirmation de l'atopie

Le phénotype allergique de l'asthme est retenu devant la présence d'un ou plusieurs de ces critères :

- un test cutané allergologique, selon la méthode du *prick-test*, positif à un ou plusieurs allergènes. Les allergènes testés sont des pneumallergènes comprenant des extraits d'acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophyoides farinae*), des extraits des pollens (4 céréales, 5 graminées, olivier, herbacées et cyprès), des extraits de moisissures (*alternaria*, *aspergillus*), des extraits des phanères d'animaux domestiques (chat et chien) et les allergènes de la blatte germanique ;
- un dosage sérique des immunoglobulines E (IgE) spécifiques positif à un ou plusieurs allergènes (un résultat supérieur à 0,35 UI est habituellement considéré comme significatif par la technique RAST).

2.4. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont : diagnostic d'asthme confirmé, diagnostic du phénotype allergénique confirmé.

2.5. Critères de non-inclusion

Nous avons exclu de l'étude ceux qui n'ont pas un délai de suivi satisfaisant (au moins une consultation dans un à trois mois de début du traitement), ceux ayant un asthme non allergique, et les cas frontières qui rejoignent le syndrome de chevauchement asthme – broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (ACOS) selon les recommandations du GINA 2018 [6].

2.6. Méthodes

2.6.1. Analyse des paramètres ventilatoires

Le trouble ventilatoire obstructif est défini par un rapport volume expiratoire maximal seconde (VEMS) capacité vitale forcée (CVF) inférieur ou égal à 70 %. Le test de réversibilité est dit positif si après inhalation d'un bronchodilatateur (BD), le VEMS augmente

de plus de 12 % et de 200 mL. Le test de provocation bronchique non spécifique est réalisé à la recherche d'une hyperréactivité bronchique (HRB) par l'administration d'un broncho-constricteur (métacholine) à dose croissante jusqu'à 3000 ug. Le test est dit positif si le VEMS diminue d'au moins 20 % par rapport à la valeur initiale.

2.6.2. Étude du contrôle de l'asthme

Le niveau du contrôle de l'asthme est évalué à chaque consultation en se basant sur les critères de GINA 2018 [6] : présence des symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine, réveil nocturne, le recours au traitement d'urgence plus de deux fois par semaine, et la présence d'une limitation de l'activité due à l'asthme.

On définit trois niveaux de contrôle :

- asthme bien contrôlé : aucun critère ;
- asthme partiellement contrôlé : un à deux critères ;
- asthme non contrôlé : trois à quatre critères.

2.6.3. Sévérité de l'asthme

La sévérité de l'asthme était déterminée d'une façon rétrospective à partir du palier thérapeutique nécessaire pour obtenir le contrôle des symptômes [6] :

- l'asthme léger est un asthme qui peut être contrôlé avec un traitement de paliers 1 ou 2 ;
- l'asthme modéré nécessitant un traitement de palier 3 ;
- un asthme sévère est un asthme qui requiert un traitement de paliers 4 ou 5 pour maintenir le contrôle des symptômes.

2.6.4. Étude de l'asthme difficile

C'est une entité hétérogène rassemblant :

- l'asthme difficile à contrôler en raison d'autres facteurs notamment les difficultés d'observance ou la mauvaise compréhension des techniques de prises de traitements inhalés ;
- l'asthme réfractaire : des patients ayant un diagnostic confirmé d'asthme, dont les symptômes ou les exacerbations demeurent mal contrôlés malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un deuxième traitement et la prise en charge des comorbidités, ou dont le contrôle de l'asthme se détériore suite à un step down.

2.6.5. Étude de l'effet du tabagisme sur la sévérité, le contrôle et l'évolution de l'asthme allergique

Nous avons déterminé le statut tabagique de chaque patient : tabagique actif actuel, sevré ou non-fumeur. Nous avons comparé les différents paramètres de sévérité, du niveau de contrôle et d'évolution de l'asthme entre deux groupes de patients :

- groupe 1 (G1) : asthmatiques allergiques tabagiques actifs (sevrés et non sevrés) versus groupe 2 (G2) : asthmatiques allergiques non tabagiques.

2.7. L'analyse statistique

L'analyse a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS 20.0. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne plus ou moins l'écart type. Les tests statistiques utilisés sont le test de Chi² de Pearson pour les variables qualitatives et le *t*-test de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de signification statistique est fixé à $p \leq 0,05$.

Tableau 1

Caractéristiques de la population générale.

<i>Caractéristiques épidémiologiques</i>	
Âge moyen (ans $\pm$ DS)	28 $\pm$ 13
Genre (n, %)	
féminin	903 (60 %)
masculin	597 (40 %)
<i>Caractéristiques allergologiques</i>	
Antécédents atopie familiale (n, %)	534 (35,6 %)
Antécédents atopie personnelle (n, %)	1220 (81,3 %)
Rhino-sinusite	1210 (80,7 %)
Conjonctivite	558 (37,2 %)
Âge moyen de début des symptômes (ans $\pm$ DS)	23 $\pm$ 12
Signes cliniques (n, %)	
Dyspnée paroxystique	1222 (81,4 %)
Toux	336 (22,4 %)
Recrudescence nocturne	526 (35,1 %)
Explorations allergologiques (n, %)	
Tests cutanés positifs	1466 (97,7 %)
IgE spécifiques positives (pratiqué dans 87 cas)	87 (5,8 %)
Mono sensibilisation	1095 (73 %)
Profil allergologique	
Acariens	1083 (72,7 %)
Pollens	336 (22,4 %)
<i>Caractéristiques spirométriques</i>	
Étude de la fonction respiratoire (n, %)	
Trouble ventilatoire obstructif ($n^a = 1374$)	459 (33,4 %)
Réversibilité ($n^b = 308$)	172 (56 %)
<i>Caractéristiques évolutives de l'asthme</i>	
Sévérité et contrôle d'asthme (n, %)	
Asthme léger	711 (47,4 %)
Asthme modéré à sévère	789 (52,6 %)
Asthme contrôlé	1020 (68 %)
Asthme partiellement contrôlé	398 (26,5 %)
Asthme non contrôlé	82 (5,5 %)
Évolution de l'asthme (n, %)	
Hospitalisations pour exacerbations aiguës	73 (4,8 %)
<i>Traitement (%)</i>	
Palier 1	26,8 %
Palier 2	20,5 %
Palier 3	36,1 %
Palier 4	15,7 %
Palier 5	0,7 %

DS : déviation standard.

^a Patients ayant bénéficié d'une spirométrie.

^b Patients ayant bénéficié d'un test de réversibilité.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population générale

C'est une étude incluant 1500 patients ayant un asthme allergique parmi 2080 patients asthmatiques suivi durant la période de l'étude soit 72 % de la cohorte (Tableau 1). L'âge moyen de nos patients était de $28,32 \pm 13,01$ ans avec une prédominance féminine (60 %). Mille deux cents vingt patients avaient des antécédents d'atopie personnels (81,3 % des cas). La spirométrie était réalisée chez 1374 patients (91,6 % des cas) au cours de la première consultation ou pendant le suivi. Chez 126 patients, cet examen était difficile à réaliser pour défaut de coopération ou dans les âges extrêmes de nos patients. Un trouble ventilatoire obstructif (TVO) a été observé chez 459 patients (33,4 %), il était sévère (VEMS < 60 %) chez 60 patients (4,4 %).

Les tests cutanés allergologiques étaient positifs chez 1466 patients (97,7 %). Le dosage des IgE spécifiques était pratiqué dans 5,8 % des cas. Il était positif dans tous les cas. Les pneumallergènes étaient dominés par les acariens (72,7 %) et les pollens (22,41 %) (Tableau 2).

La durée moyenne du suivi de notre population était de $21,4 \pm 13$ mois.

Tableau 2
Répartition des allergènes.

Allergènes	Nombre	Pourcentage
<i>Acariens</i>		
DPT	1067	71,1 %
DF	947	63,1 %
<i>Pollens</i>		
Graminés	100	6,6 %
Olivier	126	8,4 %
Céréales	206	13,7 %
Herbacées	31	2 %
Cyprès	32	2,1 %
<i>Phanères des animaux</i>		
Chat	118	7,8 %
Chien	69	4,6 %
Blattes	129	8,6 %

3.2. Effet du tabagisme sur la sévérité, le contrôle et l'évolution de l'asthme allergique

Afin d'apprécier l'effet du tabagisme sur la sévérité, le contrôle et l'évolution de l'asthme allergique, nous avons comparé les différents paramètres épidémiologiques, cliniques, spirométriques et évolutives entre deux groupes des patients : G1 (142 (9,4 %) asthmatiques allergiques tabagiques) et G2 (1358 (90,6 %) asthmatiques allergiques non tabagiques) (Tableau 3).

Le tabagisme actif était retrouvé chez 142 patients (9,4 %) avec une consommation moyenne de 12 paquets/an (PA). La durée moyenne du tabagisme était de $4,3 \pm 1,8$ mois. Le taux de tabagisme dans la population masculine était de 22 %. Le tabagisme passif était trouvé chez 161 patients dont 30,3 % étaient des enfants (< 18 ans).

Le groupe des fumeurs était caractérisé par une prédominance masculine (94,4 %), un âge de début des signes cliniques plus précoces (G1 : 22,9 ans vs G2 : 27,8 ans ; $p < 0,001$), un pourcentage plus faible d'atopie personnelle ($p = 0,002$) et d'atopie familiale ($p = 0,008$) avec un taux plus élevé des antécédents cardiovasculaires ($p = 0,001$).

Tableau 3
Effet du tabagisme sur la sévérité, le contrôle et l'évolution de l'asthme allergique.

	G1 Sujets tabagiques	G2 Sujets non tabagiques	p
<i>Caractéristiques cliniques et épidémiologiques</i>			
Genre masculin (%)	94,4	34,1	<0,001
Âge moyen au moment de la consultation (ans)	33,04	27,8	0,026
Âge début de la symptomatologie (ans)	22,9	27,8	<0,001
Terrain d'atopie familiale (%)	25,5	36,8	0,008
Terrain d'atopie personnelle (%)	71,8	82,3	0,002
IMC (kg/m ²)	24,4	25,09	0,09
Antécédents cardio-vasculaires (%)			
Hypertension artérielle	4,2	1,7	0,001
Coronaropathie	1,4	0,1	0,001
<i>Caractéristiques spirométriques</i>			
VEMS moyen (mL)	2749	3362	0,01
Rapport VEMS/CVF (%)	79,4	84,9	0,024
Trouble ventilatoire obstructif (%)	18,5	6,7	<0,001
Réversibilité (%)	28,8	50	0,01
<i>Profil allergologique</i>			
Sensibilisation aux acariens (%)	74,6	72,5	0,6
Sensibilisation aux pollens (%)	21,1	18	0,47
Éosinophilie sanguine $\geq 400/\text{mm}^3$ (%)	30,9	42,7	0,02
<i>Caractéristiques évolutives de l'asthme</i>			
Asthme contrôlé (%)	59,9	68,9	0,028
Asthme non contrôlé (%)	8,5	5,2	0,18
Asthme difficile (%)	4,2	2,1	0,09
Recours au traitement palier 4 et 5 (%)	20,4	16	0,031
Nombre d'hospitalisations ≥ 2 en pneumologie (%)	7,3	5,2	0,03
Hospitalisations en réanimation (%)	6,1	2	0,04
Recours à la ventilation mécanique invasive (%)	4,1	1	0,02

IMC : indice de masse corporelle ; VEMS : volume expiratoire maximum seconde ; CVF : capacité vitale forcée.

L'étude des spirométries réalisées a révélé que le groupe des fumeurs avait une fréquence plus élevée de trouble ventilatoire obstructif (TVO : G1 : 18,5 %, G2 : 6,7 % ; $p < 0,001$) avec un VEMS plus bas (2749 mL vs 3362 mL ; $p = 0,01$), un taux plus faible de la réversibilité sous bronchodilatateurs ($p = 0,01$).

Sur le plan allergologique, nous n'avons pas retrouvé de relation entre le tabagisme et le profil allergologique avec une prédominance de la sensibilisation aux acariens dans les deux groupes (74,6 % vs 72,5 % ; $p = 0,6$). Une hyper-éosinophilie sanguine ≥ 400 éléments/mm³, était retrouvée chez 42,7 % des asthmatiques allergiques non-fumeurs versus 30,9 % chez les asthmatiques allergiques fumeurs ($p = 0,02$).

L'étude de l'effet du tabagisme sur le contrôle de la maladie asthmatique a objectivé un moindre contrôle dans G1 avec un taux plus faible d'asthme contrôlé ($p = 0,028$) et un pourcentage plus élevé mais non significatif d'asthme difficile (G1 : 4,2 %, G2 : 2,1 % ; $p = 0,09$). L'évolution de l'asthme dans le G1 était marquée par un nombre plus élevé de patients hospitalisés au moins deux fois en pneumologie pour exacerbation aiguë ($p = 0,03$) avec plus d'hospitalisations dans une unité de réanimation (G1 : 6,1 %, G2 : 2 % ; $p = 0,04$) et de recours à la ventilation mécanique invasive au cours des hospitalisations ($p = 0,02$). Un recours au traitement palier 4 et 5 était nécessaire pour 20,4 % des fumeurs vs 16 % des non-fumeurs ($p = 0,03$).

4. Discussion

L'asthme est une maladie fréquente, pour laquelle des recommandations ont été élaborées concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique, ainsi que l'éducation thérapeutique. Parmi les facteurs aggravants, le tabagisme actif constitue un des facteurs de risque évitable. À travers cette étude rétrospective portant sur 1500 patients asthmatiques allergiques dont 142 étaient tabagiques, nous avons étudié l'impact de l'intoxication tabagique sur la fonction respiratoire, le contrôle et la sévérité de l'asthme, ainsi que sur le nombre d'hospitalisations pour exacer-

bations. Nous n'avons inclu dans ce travail que les asthmatiques allergiques. Nous avons ainsi voulu étudier l'impact du tabagisme sur ce phénotype particulier de l'asthme. Nous avons retrouvé que l'intoxication tabagique chez les asthmatiques allergiques était associée à l'altération de la fonction respiratoire, un moindre contrôle de l'asthme avec plus de recours aux soins (hospitalisations, traitement...).

Dans la littérature de multiples études se sont intéressées à l'analyse de l'impact du tabagisme sur l'asthme, mais le phénotype allergique est peu étudié.

4.1. Prévalence des asthmatiques fumeurs

La prévalence des fumeurs parmi les asthmatiques varie selon les études. Elle varie de 17 à 40 % [2,4].

Dans notre étude, les fumeurs représentent 9,4 % des patients, tous de sexe masculin. Ce taux était inférieur à celui rapporté dans la population générale selon l'enquête nationale menée en 2002 par l'Institut national de santé publique (INSP) auprès des adultes, qui a révélé que 50 % des hommes et 10 % des femmes sont des fumeurs [7].

Ce taux est aussi inférieur à celui rapporté dans la littérature. Ceci peut être expliqué par la prédominance du sexe féminin dans notre population et par les particularités sociales de notre société.

4.2. Particularités démographiques, cliniques et biologiques des deux groupes

4.2.1. Âge

Dans notre série, le diagnostic de l'asthme était fait à un âge plus avancé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs malgré un âge de début de la symptomatologie plus précoce dans le premier groupe. Ceci peut être expliqué par le fait que la symptomatologie était faussement rattachée au tabagisme ce qui a contribué à retarder le diagnostic.

Dans la littérature, on trouve que le pourcentage des asthmatiques fumeurs est plus élevé chez les adolescents que les adultes [8]. Ceci peut être expliqué par les facteurs psychologiques vécus durant cette période qui les poussent à fumer.

Dans notre étude, on note une prédominance des sujets d'âge ≥ 18 ans, qui pourrait être due au sous diagnostic de l'asthme dans les établissements scolaires. D'autre part, l'âge de début des manifestations cliniques de l'asthme dans notre population est relativement tardif (23 ± 12 ans). Ceci peut être expliqué par le sous-diagnostic de l'asthme pendant l'enfance et l'adolescence du fait qu'un nombre considérable de crises d'asthmes sont considérés comme étant des épisodes d'infection respiratoire basse. D'autre part, les jeunes asthmatiques ont tendance souvent à négliger leur pathologie et à sous-estimer la durée d'évolution de la maladie. En plus, la nature rétrospective de notre étude constitue aussi une limite à une meilleure appréciation de la durée d'évolution de la maladie. Tous ces éléments soulèvent le problème du sous-diagnostic de l'asthme chez les jeunes dans notre pays et aussi à travers le monde.

Des études de cohorte ont montré que le tabagisme actif était significativement associé à l'asthme de l'adulte jeune [9]. Dans l'étude de Piipari R. et al. [10], les asthmatiques fumeurs étaient plus jeunes par rapport aux non tabagiques. En effet, la tranche d'âge de 21 à 29 ans constitue 15 % des non-fumeurs et 21 % des fumeurs ($p = 0,02$).

D'autre part, le tabagisme passif est aussi incriminé dans le développement plus précoce de l'asthme chez les adolescents pré-exposés in utero ou à l'enfance [11].

Dans notre étude, le tabagisme passif était trouvé chez 161 patients dont 30,3 % étaient des enfants (< 18 ans). Mais il était difficile d'apprécier l'importance du tabagisme passif et la durée

d'exposition et par la suite d'étudier son impact sur la sévérité et le contrôle de l'asthme.

4.2.2. Genre

La revue de la littérature montre que l'asthme associé au tabac est plus fréquent chez les femmes [2,12].

Nos résultats n'étaient pas conformes à la littérature vue la spécificité de notre population où le tabagisme est plus limité au sexe masculin et il est sous déclaré par les femmes. D'autant plus que le tabagisme dans notre étude était confirmé par l'interrogatoire sans moyen objectif (mesure de monoxyde de carbone).

4.2.3. Terrain d'atopie

Un terrain d'atopie familiale ou personnelle était plus souvent retrouvé chez les non-fumeurs dans notre série. En effet, plusieurs études ont montré que le tabagisme est un facteur indépendamment incriminé dans l'apparition de l'asthme en dehors d'un terrain d'atopie familiale ou personnelle.

Pour les sujets atopiques, le tabagisme passif peut augmenter le risque de développement d'une maladie asthmatique [13].

Rasmussen et al. [14] ont montré par une étude prospective incluant 271 adolescents asymptomatiques dont 68 ont développé un asthme durant les 6 ans de suivi, que le tabagisme actif pouvait être un facteur de risque de développement d'asthme indépendamment de l'atopie (OR, 2,1 ; 95 % CI, 1,2–3,8).

4.2.4. Antécédents pathologiques des patients

De nombreuses études ont montré que le tabac est associé à un risque plus important de pathologies cardiovasculaires chez les patients asthmatiques (Insuffisance coronarienne, hypertension artérielle (HTA), accidents vasculaires cérébraux ischémiques) [15].

En effet, dans notre série, la fréquence des antécédents d'HTA et des pathologies coronaires était plus importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs avec des différences significatives.

4.2.5. L'éosinophilie sanguine

Différentes études ont montré qu'au niveau du sang périphérique, il y a un taux diminué d'éosinophiles chez les asthmatiques fumeurs par rapport aux non-fumeurs, ce qui rejoint nos constatations [1,16,17].

Au niveau bronchique, il s'agit d'une inflammation à prédominance éosinophilique chez les non-fumeurs alors que, chez l'asthmatique fumeur, il s'agit essentiellement d'un infiltrat à neutrophiles. L'importance de cette neutrophilie est directement corrélée à l'importance de l'altération de la fonction respiratoire et à la sévérité des symptômes [1,18].

Les raisons de cette réduction du nombre d'éosinophiles dans le sang chez les fumeurs asthmatiques n'ont pas été élucidées, mais pourraient s'expliquer par l'oxyde nitrique exogène (NO) présent dans la fumée de cigarette, qui augmente l'apoptose des éosinophiles activés [2,19].

4.3. Impact du tabagisme sur la fonction respiratoire

L'exploration ventilatoire réalisée chez nos patients a objectivé un taux plus élevé de déficit ventilatoire obstructif chez les sujets tabagiques avec un VEMS moyen plus bas.

Ces résultats sont proches de ceux observés dans différentes études de la littérature qui montrent que les débits expiratoires sont abaissés chez les asthmatiques fumeurs, conséquence d'un déclin accéléré du VEMS au cours du temps. Ce déclin est corrélé au degré de l'intoxication tabagique [17,20,21].

En effet, la perte fonctionnelle respiratoire chez les asthmatiques fumeurs dépend de 5 facteurs : le remodelage des petites

voies aériennes dû à l'inflammation par les éosinophiles et les lymphocytes, les bronchiectasies, la fibrose pulmonaire post infectieuse, l'emphysème et la bronchite chronique post-tabagique [22].

Les résultats de la réversibilité du trouble ventilatoire obstructif sous bronchodilatateurs étaient différents dans la littérature. En effet, Broekema et al. [23], à travers une étude prospective, incluant 147 patients asthmatiques, dont 81 sont des fumeurs, ont trouvé qu'il n'existe pas de différence entre le groupe des asthmatiques fumeurs et non-fumeurs dans la réponse aux bronchodilatateurs. La mesure de la réversibilité sous bronchodilatateurs chez les fumeurs était 10 % de la prédite versus 8,8 % pour les non-fumeurs sans différence statistiquement significative. Yoo S et al. ont montré les mêmes résultats [24].

Par contre, Jang AS et al. [25] ont montré dans une étude prospective incluant 843 patients asthmatiques, qu'un TVO non réversible sous bronchodilatateurs était plus fréquemment observé chez les asthmatiques tabagiques que chez les non tabagiques (13 % vs 10 % ; $p=0,001$).

Dans notre étude, une réversibilité sous bronchodilatateurs était notée chez 28,8 % des asthmatiques tabagiques versus 50 % pour les non tabagiques ($p=0,01$).

4.4. Impact du tabagisme sur le contrôle de l'asthme

Nous avons inclus des patients suivis durant une période de 20 ans. Nous avons pu évaluer la notion de contrôle de l'asthme selon les critères de GINA 2018 de façon rétrospective. En effet, les 4 critères de contrôle de l'asthme (symptomatologie diurne, nocturne, recours au traitement de secours, et limitation de l'activité) sont des données disponibles dans les observations médicales. D'autre part, nos patients asthmatiques sont vus régulièrement aux consultations externes (3–4 consultations par an en moyenne) rendant cette appréciation possible. C'est vrai que le niveau de contrôle varie d'une consultation à une autre, c'est pourquoi nous avons retenu le niveau de contrôle le plus noté lors des différentes consultations.

Dans notre étude, il y avait plus de patients asthmatiques allergiques contrôlés non tabagiques que tabagiques. Ceci est en concordance avec les différentes études publiées dans la littérature qui ont confirmé que le contrôle de l'asthme chez les fumeurs est plus difficile que les non-fumeurs [26]. Polosa et al. [17] ont montré dans une cohorte de 325 atopiques avec rhinites devenus asthmatiques suivis durant 10 ans que parmi les asthmatiques tabagiques avec une consommation moyenne de 1 à 10 PA, 56 % était non contrôlés. Ce taux s'élève à 94 % pour une intoxication de plus que 20 PA versus 29 % pour les non tabagiques ($p<0,001$).

4.5. Impact du tabagisme sur la sévérité de l'asthme

L'asthme du fumeur est clairement associé à des symptômes plus marqués comme le reflètent des scores de sévérité plus élevés. Ces patients ont généralement recours à un traitement plus lourd. Ceci est dû au fait que chez les asthmatiques fumeurs, l'hyper-réactivité bronchique est souvent sévère, ainsi que la fréquence élevée de l'hyperinflation pulmonaire ou de l'emphysème [1,17].

Annesi-Maesano et al. [27] ont montré que chez les adolescents, le tabagisme actif était associé à un asthme plus sévère (OR : 4,02 [1,37–11,79]), cette sévérité étant définie par la présence de plus de quatre crises de sifflements avec troubles de l'élocution et par la notion de crises nocturnes dans les 12 derniers mois.

Dans notre étude, la fréquence de l'asthme difficile était plus importante chez la population tabagique que les non tabagiques. (4,2 % vs 2,1 % ; $p=0,09$).

4.6. Impact de tabagisme sur l'évolution de l'asthme

Le tabagisme chez les asthmatiques augmente le risque des exacerbations, des consultations aux urgences et des hospitalisations dans les services de pneumologie ou de réanimation [1,28].

4.6.1. Les exacerbations

Le recours fréquent aux urgences est une caractéristique des patients asthmatiques tabagiques ayant un asthme non contrôlé [1,2].

Dans une étude prospective, Silverman et al. [29] ont évalué la prévalence du tabagisme actif chez 1847 patients admis aux urgences pour crise d'asthme. Cinquante-huit pour cent étaient fumeurs, avec en moyenne un tabagisme à 10 PA.

De même, les crises nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs, voire l'intubation, sont plus fréquentes chez les asthmatiques fumeurs [1,29].

Ces résultats sont concordants avec notre étude où le groupe des fumeurs ont présenté un taux plus élevé d'exacerbations, d'hospitalisations en réanimation et de recours à la ventilation mécanique invasive. Par ailleurs, nous avons un taux élevé d'hospitalisation en réanimation. Ceci peut être expliqué par le problème d'observance thérapeutique de nos patients (arrêt de la corticothérapie inhalée). Ce qui soulève une autre fois l'intérêt de l'éducation des patients asthmatiques. Une autre cause de non-observance est le problème socio-économique.

4.6.2. Le traitement

Dans notre série, un recours au traitement de paliers 4 et 5 était nécessaire pour 20,4 % des fumeurs vs 16 % des non tabagiques ($p=0,03$). Ceci est dû à la diminution de la réponse des asthmatiques fumeurs à la corticothérapie inhalée.

En 2002, Chalmers et al. [30] ont réalisé la première étude prospective contrôlée et randomisée comparant l'action de corticoïdes inhalés à doses élevées chez les asthmatiques fumeurs et non-fumeurs. La fonction pulmonaire, évaluée par la mesure du débit expiratoire du pointe (DEP) et du VEMS était nettement améliorée par la fluticasone chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs.

Dans une autre étude, Chaudhuri et al. [31], ont comparé les paramètres cliniques et spirométriques chez les fumeurs, non-fumeurs et anciens fumeurs. Le VEMS et le DEP étaient considérablement améliorés par le traitement par corticoïdes oraux au moment des exacerbations chez les non-fumeurs. Par contre, chez les asthmatiques fumeurs, il n'avait pas de variation significative. Chez les anciens fumeurs, il avait un effet intermédiaire, avec amélioration du débit expiratoire de pointe, mais pas du VEMS. L'évolution des symptômes respiratoires rejoignait 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.

Le mécanisme de cette résistance n'est pas encore bien élucidé mais il peut être dû en partie à la modification des mécanismes de la réponse inflammatoire bronchique, le changement des récepteurs des glucocorticoïdes de la forme α à la forme β et la diminution de l'activité de l'histone deacetylase [31,32].

Les corticoïdes inhalés sont considérés dans les recommandations thérapeutiques de l'asthme comme le *gold standard* dans le traitement des asthmatiques, ce qui rend les alternatives thérapeutiques pour cette tranche limitées [2].

Notre travail n'est pas sans limites. En effet, le recueil des données était effectué d'une façon rétrospective, donc on ne peut pas maîtriser toutes les données cliniques et paracliniques, ce qui peut être une insuffisance dans le recueil et l'interprétation ultérieure des résultats. On n'a pas d'idée exacte sur la chronologie du tabagisme par rapport à la maladie asthmatique. En effet, le groupe des asthmatiques allergiques fumeurs comportait les tabagiques

actifs sevrés et non sevrés (groupe 1). Ce groupe incluait aussi les patients qui étaient initialement non tabagiques et qui ont commencé à fumer durant la période du suivi. D'autre part, nous avons des patients qui ont cessé de fumer durant le suivi puis ont repris le tabagisme. Dans une étude rétrospective, il est difficile d'étudier ce groupe de patients tabagiques en fonction de leur statut à un moment donnée. Ainsi, le groupe 1 a inclus un groupe hétérogène de patients tabagiques. L'intoxication tabagique doit être déterminée d'une façon objective chez tous les patients asthmatiques moyennant une mesure de monoxyde de carbone lors des consultations et suite à une modification spirométrique non expliquée vu que le tabagisme est sous déclaré par nos patients notamment chez les femmes et les adolescents. De même, il était difficile d'apprécier l'importance du tabagisme passif par cette étude rétrospective.

5. Conclusion

Les asthmatiques allergiques tabagiques sont caractérisés par une altération plus importante de la fonction respiratoire, un moindre contrôle de l'asthme, avec plus de recours aux soins par rapport aux asthmatiques allergiques non tabagiques. Ils constituent ainsi un phénotype bien individualisé de l'asthme qui était pour longtemps exclu des études, laissant ainsi de nombreuses questions relatives à ce phénotype avec de multiples perspectives de recherche pour le futur.

Le sevrage tabagique constitue une alternative thérapeutique clef chez ces patients d'où l'intérêt de la promotion des campagnes de lutte anti-tabac. Des études prospectives sont nécessaires afin de mieux étudier les différents profils évolutifs de ces patients notamment vers le syndrome de chevauchement asthme – BPCO (ACOS) et les facteurs prédictifs d'une telle évolution afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique et préventive.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Louis R, Schleich F. La vignette thérapeutique de l'étudiant. Quand l'asthme se révèle. *Rev Med Liège* 2009;64:9 [474–8].
- [2] Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822–33.
- [3] Jayes L, Haslam PL, Gratzou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaze: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150(1):164–79.
- [4] Badri F, Amro L, Sajjaj H, Serhane H, Ait Batahar S, Alaoui Yazidi A. Asthme et tabac: étude comparative entre asthmatiques fumeurs et non-fumeurs (246 cas). *Rev Fr Allerg* 2015;55(3):257.
- [5] Shahlaee AH, Dolen WK. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics* 2014;134(Suppl. 3):S167, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1817FFF>.
- [6] Global Initiative for Asthma (GINA). In: 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2018 [Available at: <https://www.ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (accessed 16 novembre 2018)].
- [7] Fakhfakh R, Hsairi M, Maalej M, Achour N. Tabagisme en Tunisie: comportements et connaissances. *Bull World Health Organ* 2002;80(5):350–6.
- [8] Hublet A, De Bacquer D, Boyce W, Godeau E, Schmid H, Vereecken C, et al. Smoking in young people with asthma. *J Public Health* 2007;29(4):343–9.
- [9] Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312(7040):1195–9.
- [10] Piipari R, Jaakkola JJ, Jaakkola N, Jaakkola MS. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24(5):734–9.
- [11] Raheison C, Taytard A, Annesi-Maesano I. Tabagisme, asthme et phénotypes associés. Approche épidémiologique. *Rev Mal Respir* 2003;20(2):233–47.
- [12] Nguyen L, Vernejoux J. Influence du tabagisme sur la vie quotidienne des adolescents asthmatiques. *Rev Mal Respir* 2002;19(3):301–9.
- [13] Zacharasiewicz A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. *ERJ Open Res* 2016;2(3):42–2016.
- [14] Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, Hansen N-CG. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000;117(5):1330–5.
- [15] Walsh GM. Eosinophil apoptosis and clearance in asthma. *J Cell Death* 2013;6:17–25.
- [16] Fattahi F, Hylkema MN, Melgert BN, Timens W, Postma DS, ten Hacken NHT. Smoking and nonsmoking asthma: differences in clinical outcome and pathogenesis. *Expert Rev Respir Med* 2011;5(1):93–105.
- [17] Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarva M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1428–34.
- [18] Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120(6):1917–22.
- [19] Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: diagnostic and management challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22(1):53–8.
- [20] Lange P, Parner J, Vestbo Jr, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194–200.
- [21] James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):109–14.
- [22] Apostol GG, Jacobs Jr DR, Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):166–72.
- [23] Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(12):1170–8.
- [24] Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu J, et al. Effect of active smoking on asthma symptoms, pulmonary function, and BHR in adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(10):954–61.
- [25] Jang A-S, Park J-S, Lee J-H, Park S-W, Kim D-J, Uh S-T, et al. The impact of smoking on clinical and therapeutic effects in asthmatics. *J Korean Med Sci* 2009;24(2):209–14.
- [26] Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000;15(3):470–7.
- [27] Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax* 2012;67(8):682–8.
- [28] Lacy P, Lee JL, Vethanayagam D. Sputum analysis in diagnosis and management of obstructive airway diseases. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1(3):169–79.
- [29] Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003;123(5):1472–9.
- [30] Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226–30.
- [31] Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, Livingston E, Hothersall E, Spears M, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63(1):132–5.
- [32] Thomson NS, Mark S. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Intern Med* 2005;4:139–45.