

Asthme et tabac

Asthma and tobacco

C. Charpentier

Service de pneumologie, centre hospitalier de Luxembourg, Luxembourg

Reçu le 22 janvier 2016 ; accepté le 23 janvier 2016

Disponible sur Internet le 14 mars 2016

Mots clés : Asthme ; Tabac ; Exposition passive ; Exposition in utero-déclin rapide de la fonction pulmonaire ; Corticorésistance ; Intérêt du sevrage tabac

Keywords: Asthma; Tobacco; Passive exposure; In utero exposure; Pulmonary function; Corticoresistance; Stop smoking intervention

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 l'asthme de l'enfant, de sévérité de l'asthme, de déclin plus rapide de la fonction pulmonaire et de résistance au traitement corticostéroïde inhalé. La prévention du tabagisme chez l'adolescent asthmatique et le sevrage tabagique de l'asthmatique fumeur sont les mesures essentielles de la prise en charge de cette association délétère [1].

La prévalence de l'asthme a beaucoup augmenté au cours des vingt dernières années, en particulier chez l'enfant et l'adolescent. C'est une maladie hétérogène, complexe, caractérisée par une atteinte pulmonaire obstructive, réversible initialement.

Le tabagisme est la première cause de décès évitable dans le monde. La fumée de cigarette provoque une inflammation des voies aériennes, augmente la perméabilité de l'épithélium bronchique, module le système immunitaire et détériore les systèmes de régénération bronchique.

1. Exposition au tabac et asthme

L'OMS estime que la moitié des enfants dans le monde est exposée au tabagisme passif. Le tabagisme passif maternel in utero et pendant l'enfance augmente la fréquence de l'asthme, est un important facteur déclenchant de l'asthme de l'enfant et de mauvais contrôle de la maladie : risque supérieur si la mère fume par rapport au père, risque plus élevé si les 2 parents fument.

Le bénéfice d'un logement et d'une automobile sans tabac est démontré. Ce risque est fonction de la quantité de tabac fumée par la mère [2].

L'exposition au tabac in utero entraîne un déclin de la fonction pulmonaire et une hyperréactivité bronchique et perturbe le développement et la maturation du système immunitaire. Les enfants exposés in utero mais non exposés au tabagisme passif après la naissance sont à risque d'asthme et/ou de sifflements bronchiques accru avec une relation dose-réponse. L'exposition maternelle à la nicotine a des effets néfastes sur le développement pulmonaire. Le tabagisme maternel favorise une sensibilisation aux allergènes plus précoce en synergie avec les prédispositions génétiques et le terrain atopique maternel.

Des travaux [3,4] ont montré que, si la grand-mère maternelle avait fumé alors qu'elle était enceinte de sa fille, le risque d'asthme est augmenté chez le petit-enfant (OR = 2,1 ; IC95 : 1,4–3,2), que la fille soit fumeuse ou non, probablement par modifications épigénétiques [5]. Un phénotype asthmatique peut être transmis chez le rat après une exposition intra-utérine à la nicotine, à la deuxième génération, puis à la troisième génération, même en l'absence de réexposition ultérieure à la nicotine [6].

L'asthme, qui débute à l'âge adulte, diffère de l'asthme commençant dans l'enfance par la moindre fréquence de l'atopie, par des manifestations cliniques plus sévères et par un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire. Piipari et al. [7] étudient la relation entre tabagisme et apparition d'un asthme à l'âge adulte dans une large population finnoise. Le risque d'apparition d'asthme est significativement supérieur chez les fumeurs et les ex-fumeurs et augmente avec une relation dose-réponse du tabagisme. Les femmes fumeuses sont plus susceptibles de

Adresse e-mail : charpentier.catherine@chl.lu

développer un asthme que les hommes. L'application en Angleterre en 2007 des lois anti-tabac a entraîné une diminution de 5 % des admissions en urgence pour asthme dans la population de 16 ans et plus.

2. Asthme et tabac

L'asthme est une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'adolescent en Europe de l'Ouest [8]. L'adolescence est une période d'expérimentation des conduites à risques, en particulier du tabagisme, à un âge marqué par la prise d'indépendance vis-à-vis de la famille et par la plus grande importance donnée au groupe des camarades. Les adolescents asthmatiques fument autant sinon plus que les non-asthmatiques. Ils ont un risque plus élevé de franchir les stades précédant l'entrée dans le tabagisme régulier : initiation et expérimentation, et de devenir des fumeurs réguliers. Une étude de l'OMS sur une population d'adolescents de 15 ans dessine le profil du jeune asthmatique fumeur : moins bons résultats scolaires, moins satisfait de la vie, famille socio-économiquement moins favorisée, souvent 1 ou 2 parents fumeurs, plus de sorties nocturnes, plus de comportements à risque (alcool, cannabis) et moins d'activité physique. La prévalence du tabagisme quotidien est de 17,9 % chez le non-asthmatique versus 20,5 % chez l'asthmatique. Les traitements de l'asthme rendent la maladie peu symptomatique à certaines périodes et les jeunes asthmatiques restent sourds aux messages de prévention du tabagisme. Selon Ringlever et al. [9], la fréquence élevée du tabagisme de l'adolescent asthmatique s'expliquerait par une tendance dépressive et une perte de confiance en soi de l'adolescent consécutives à la maladie asthmatique.

3. Phénotype de l'asthme et tabac

L'asthme est une maladie très hétérogène. Plusieurs auteurs ont essayé de regrouper, en fonction de critères cliniques, les asthmatiques en sous-groupes, « clusters », les plus homogènes possibles pour prédire leur évolution, anticiper leurs risques d'exacerbations et de déclin de la fonction pulmonaire et, à terme, développer des traitements spécifiques à chaque groupe pour une médecine personnalisée. En Corée du Sud, où la prévalence du tabagisme chez les hommes (70 %) est la plus élevée au monde avec seulement 5 % de femmes fumeuses, Kim et al. [10] ont repris la méthode des clusters et trouve un cluster « asthme du fumeur », représentant 12 % des patients, plus de 90 % d'hommes de 49 ans en moyenne, ayant fumé 34,4 paquets-années, avec 34 % de tests cutanés positifs et un VEMS relativement bien préservé à 82 % après bronchodilatation. Ce nouveau cluster n'apparaissait pas dans les études antérieures de populations où la prévalence du tabagisme était plus faible et d'où les fumeurs avaient été exclus.

4. Fumer aggrave l'asthme

Polosa [11] montre dans une cohorte d'atopiques avec rhinite devenus asthmatiques, le rôle déterminant du tabac dans

la sévérité et le mauvais contrôle de l'asthme avec une relation dose-réponse.

Le tabagisme, actif ou ancien, 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, moindre qualité de vie et moindre santé mentale. Le recours à la ventilation assistée est plus fréquent chez les asthmatiques fumeurs.

La mortalité par asthme est plurifactorielle. Une étude australienne [12], reprenant les dossiers de 283 patients de moins de 70 ans décédés par asthme, retrouve 25 % de fumeurs, alors que seuls 17 % de la population australienne fument.

5. Rôle d'une sensibilisation aux composants du tabac favorisant un asthme

Le tabac est une plante de la famille des solanacées. D'anciens travaux ont montré une capacité immunogène des feuilles de tabac et l'existence d'immunoglobulines E spécifiques au tabac. Les patients sensibilisés aux pollens de graminées sont plus à risque d'allergie au tabac par réaction croisée. Un cas d'asthme professionnel par sensibilisation aux allergènes de la feuille de tabac a été décrit chez une employée d'une plantation de tabac. Mais ce sujet reste peu exploré à notre connaissance.

6. Asthme, tabac et déclin du VEMS

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 bronchectasies, la fibrose pulmonaire post-infectieuse, l'emphysème et la bronchite chronique tabagique. L'asthme du fumeur évolue progressivement vers une obstruction fixée irréversible.

Trois mesures fonctionnelles réalisées en 15 ans dans le cadre d'une grande étude prospective publiée par Lange [13] montrent un déclin moyen du VEMS de 38 mL/an pour les asthmatiques versus 22 mL pour les non-asthmatiques. Pendant la période de suivi, 6,3 % des sujets développent un asthme. À 60 ans, un homme non fumeur non asthmatique a un VEMS moyen de 3,05 l alors qu'un homme tabagique et asthmatique du même âge et de la même taille n'a que 1,99 l de VEMS moyen. Le déclin est plus marqué chez l'homme que chez la femme, chez le fumeur que chez le non-fumeur, chez l'asthmatique que chez le non-asthmatique. Fumer accélère le déclin physiologique du VEMS.

L'étude américaine CARDIA [15] a suivi les données spirométriques de jeunes adultes de 18 à 30 ans pendant 10 ans. Les valeurs fonctionnelles respiratoires les plus basses sont associées à un risque supérieur de maladies coronaires et de mortalité toutes causes confondues : 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 [16]. En 2015, la Global

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease en association avec la Global Initiative for Asthma a défini l'ACOS, Asthma Copd Overlap Syndrome, continuum de formes cliniques entre asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive [14].

7. L'hyperréactivité bronchique non spécifique

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 [17].

8. La mesure du monoxyde d'azote expiré

La mesure du monoxyde d'azote (NO) expiré (FeNO), traduisant l'inflammation éosinophilique, est généralement augmentée dans l'asthme et abaissée en cas de tabagisme. Sa mesure permet de suivre l'asthme, d'adapter la thérapeutique. McSharry et al. [18] ont mesuré le FeNO chez des asthmatiques et l'ont rapporté au tabagisme : le FeNO diminue avec le nombre d'années de tabagisme et le nombre total de cigarettes fumées. De plus, immédiatement après avoir fumé une cigarette, le fumeur voit son NO diminuer de manière significative. Le mécanisme du déclin du FeNO chez le fumeur n'est pas clair : la fumée de cigarette contient de fortes concentrations de NO qui pourraient réduire la synthèse endogène de NO par un feedback négatif.

9. Traitement de l'asthmatique fumeur

9.1. 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 corticorésistance. L'adjonction de petites doses de théophylline restaure partiellement la sensibilité aux CSI. La corticorésistance est plus marquée dans les asthmes les plus sévères et dans les cas de forte consommation de tabac.

Le tabagisme induit la production de leucotriènes qui aggravent l'asthme. Price et al. [18] obtiennent un meilleur contrôle de l'asthme chez les fumeurs traités par montélukast que chez ceux recevant un placebo pendant 6 mois, une efficacité identique à celle de la fluticasone, avec une tendance à un bénéfice meilleur pour le montélukast chez les fumeurs de plus de 11 paquets-années. Les antileucotriènes sont un traitement de choix de l'asthme du fumeur [19].

9.2. Traitement du tabagisme

L'arrêt du tabac est très bénéfique chez l'asthmatique. Chaque asthmatique doit être interrogé sur son tabagisme. Il faut le motiver de manière personnalisée à l'arrêt. Les différentes phases de l'algorithme des 5A (*Ask, Advise, Assess, Assist et Arrange*) trouvent leur place dans la prise en charge de ces fumeurs. Les traitements pharmacologiques du sevrage ont les mêmes indications que dans la population générale et doivent être prescrits au mieux et en association avec une prise en charge psychocomportementale.

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 chez des asthmatiques d'âge moyen 45 ans et au tabagisme moyen de 36 paquets-années, et se poursuit jusqu'à la sixième semaine après l'arrêt. L'amélioration du VEMS est en moyenne de 396 mL comparativement au VEMS des patients qui continuent à fumer. Cette amélioration rapide de la fonction traduit la réversibilité de l'obstruction bronchique de ces patients. On observe une réduction du pourcentage de polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration mais pas de changement des taux des médiateurs de l'inflammation (IL-8, MPO, LTB4 et ECP). L'arrêt du tabac ne modifie pas la réponse aux CSI, au moins à court terme.

10. Conclusion

L'association asthme et tabac est très délétère. L'augmentation de la prévalence de l'asthme serait pour partie due au tabagisme. Le tabagisme favorise l'apparition de l'asthme de l'adulte ou la résurgence ou la persistance de l'asthme de l'enfant. Les femmes sont plus sensibles aux effets néfastes du tabac. L'asthme du fumeur est un phénotype distinct, caractérisé par un déclin plus rapide de la fonction et une corticorésistance encore mal comprise. Les nouveautés en matière de génétique et d'épigénétique sur le rôle de la nicotine posent des questions inédites et doivent inciter à promouvoir les campagnes de prévention du tabagisme passif et d'arrêt du tabac chez la femme enceinte. Les études cliniques et pharmacologiques devraient inclure les fumeurs. Le coût énorme de l'asthme en santé publique pourrait être considérablement réduit si tous les asthmatiques fumeurs arrêtaient de fumer.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur est sponsorisée pour des congrès ou réunions par Novartis, GSK, AZ, Pfizer, Boehringer.

Références

- [1] Thomson N, et al. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822–33.
- [2] Andersson M, et al. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics* 2013;132(2):e435–42.

- [3] Li Y. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232–41.
- [4] Miller L. Do grandmaternal smoking patterns influence the etiology of childhood asthma? *Chest* 2014;145(6):1213–8.
- [5] Leslie F. Multigenerational epigenetic effects of nicotine on lung function. *BMC Med* 2013;11:27.
- [6] De Nijs S, et al. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev* 2012;127(22):44–52.
- [7] Piipari R, et al. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24(5):734–9.
- [8] To T. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
- [9] Ringlever L, et al. The link between asthma and smoking explained by depressive feelings and self-efficacy. *J Psychosomatic Res* 2013;74(6):505–10.
- [10] Kim TB, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J* 2013;41(6):1308–14.
- [11] Polosa R. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1428–34.
- [12] Goeman D, et al. Asthma mortality in Australia in the 21st century: a case series analysis. *BMJ Open* 2013;3(5):e002539.
- [13] Lange P. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *NEJM* 1998;339:1194–2000.
- [14] Eisner M, et al. The influence of cigarette smoking on adult asthma outcomes. *Nicotine Tob Res* 2007;9(1):53–6.
- [15] Postma D. The asthma-COPD overlap syndrome. *NEJM* 2015;373(13):1241–9.
- [16] 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.
- [17] Juusela M, et al. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 2013;42:1503–15.
- [18] McSharry C, et al. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:88–93.
- [19] Price D, et al. Effect of Montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:763–71.