

# Asthme et tabac<sup>☆</sup>

L.-P. Boulet

Plusieurs personnes asthmatiques fument ou sont exposées passivement à la fumée de tabac. Ce type d'exposition peut affecter le contrôle de l'asthme, sa réponse au traitement et son devenir clinique. L'asthmatique fumeur rapporte plus fréquemment des symptômes respiratoires que le non fumeur et présente des exacerbations de l'asthme et une consommation de soins plus fréquentes. De plus, le tabagisme contribue au déclin accéléré de la fonction pulmonaire et au développement d'une obstruction bronchique plus sévère et incomplètement réversible, en comparaison avec l'asthmatique non fumeur. Le tabagisme est associé à une réduction de la qualité de vie, une moins bonne réponse aux corticostéroïdes, et il est responsable de diverses comorbidités pouvant affecter l'asthme ou modifier son évolution. Lorsque l'asthme est associé à des caractéristiques typiques de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO - condition parfois nommée « syndrome de chevauchement asthme-BPCO »), il est généralement associé à un pronostic clinique défavorable en comparaison avec les deux entités séparées. Pour ce qui est du tabagisme passif, tant chez l'enfant que chez l'adulte, il est associé à un asthme plus symptomatique et difficile à contrôler, qui nécessite des soins plus fréquents, en plus d'affecter la fonction pulmonaire. La cessation de l'exposition tabagique résulte en une amélioration de l'asthme. Les modalités optimales de traitement de l'asthme du fumeur sont encore à préciser mais le clinicien doit bien évaluer les effets du tabac sur la réponse au traitement et encourager la cessation tabagique. Comme les asthmatiques fumeurs étaient généralement exclus des essais thérapeutiques sur l'asthme, des études sont nécessaires pour mieux comprendre les effets du tabac sur cette maladie et sa réponse au traitement, en plus de préciser les conséquences du tabagisme sur la morbidité associée et le pronostic vital. Enfin, l'exposition aux produits du tabac in utero ou dans les premières années de la vie, favorise le développement de l'asthme, tant chez l'enfant que chez l'adolescent et l'adulte.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Asthme ; Tabac ; Cigarette ; Tabagisme ; Syndrome de chevauchement ; BPCO

## Plan

■ Introduction	1
Prévalence du tabagisme	1
Composition de la fumée de tabac	2
Objectifs de cet ouvrage	2
■ Influence de l'exposition au tabac sur le développement de l'asthme	2
■ Influence du tabagisme actif sur l'asthme. Asthme du fumeur : phénotype distinct ?	2
Symptômes, contrôle de l'asthme, qualité de vie et consommation de soins	2
Tabagisme et comorbidités	2
Influence du tabagisme sur la fonction pulmonaire, l'inflammation et la structure bronchique	2
■ Évaluation et traitement de l'asthme chez l'asthmatique fumeur : influence du tabagisme actif sur la réponse aux médicaments pour l'asthme	5
Évaluation de l'asthmatique fumeur	5
Traitement non pharmacologique	5
Influence du tabagisme sur la réponse au traitement	5
Traitement pharmacologique	6
■ Influence de la cessation du tabac sur l'asthme	6
■ L'asthme associé à une bronchopneumopathie chronique obstructive (syndrome de chevauchement asthme-bronchopneumopathie chronique obstructive)	6

■ Tabagisme passif et asthme	7	53
■ Exposition au cannabis et aux substances illicites	7	54
Cannabis	7	55
Dérivés des opiacés	7	56
■ Conclusion	7	57
		58

## ■ Introduction

### Prévalence du tabagisme

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquait qu'en 2015, plus de 1,1 milliard de personnes fumaient les produits du tabac [1]. Ce rapport révélait que, quoique dans certains pays la prévalence de cette habitude de vie diminue, malheureusement pour d'autres, tels ceux à l'est de la Méditerranée ou d'Afrique, elle augmente encore. Dans plusieurs pays industrialisés, environ la moitié de la population fume ou a déjà fumé, quoiqu'on observe des différences significatives entre les pays. De plus, près d'un enfant sur quatre est exposé à la fumée de tabac. Le tabagisme prédomine dans les milieux sociaux économiquement défavorisés. Il est une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde et est impliqué dans le développement de nombreuses maladies, incluant divers cancers, maladies respiratoires et cardiovasculaires [2].

La prévalence du tabagisme actif chez la personne asthmatique est habituellement aussi élevée que dans la population générale et se situe en moyenne aux alentours de 25 % [3-5]. Il est impressionnant cependant de voir qu'en Australie, les femmes asthmatiques pendant leur grossesse fument plus (34 %) que celles sans asthme (15 %) [6].

## Composition de la fumée de tabac

Une cigarette contient plus de 5000 substances chimiques, dont plusieurs sont considérées cancérogènes. Plusieurs substances ont également un effet irritatif sur l'épithélium bronchique et peuvent induire une inflammation de type neutrophilique.

Parmi les multiples composants du tabac, on retrouve l'acétone, le benzène, l'acide cyanhydrique, le monoxyde de carbone, le formaldéhyde, le dichloro-diphényl-trichloro-éthane (DDT), la nicotine, l'arsenic et de nombreuses autres substances à potentiel nocif [7].

## Objectifs de cet ouvrage

Quoique des données aient été rapportées récemment sur l'influence du tabagisme sur l'asthme, par le passé, ces sujets étaient habituellement exclus des études sur l'asthme et l'approche clinique de ce sous-phénotype de sujets asthmatiques reste à être mieux étudiée [8, 9].

Ce document porte sur les effets de la fumée de tabac sur l'asthme. On y décrit ses nombreux effets indésirables.

## Influence de l'exposition au tabac sur le développement de l'asthme

Il est maintenant reconnu que le tabagisme de la mère pendant la grossesse ou dans les premières années de la vie de son enfant, ou même son exposition passive à la fumée de tabac, de même que le tabagisme de la grand-mère maternelle, peut favoriser le développement de l'asthme chez l'enfant à naître [10, 11]. Cet effet du tabagisme maternel persiste jusqu'à l'adolescence quelle que soit la fonction pulmonaire ou la condition allergique de l'enfant. Pour expliquer ce phénomène, on a évoqué la possibilité d'une prédisposition génétique, une action sur le système immunitaire, une atteinte du développement du poumon, une inflammation allergique accrue chez l'enfant ou un effet in utero de la nicotine sur la fonction pulmonaire [10, 12].

D'autre part, il a été démontré que l'exposition in utero à la fumée de tabac peut réduire l'amélioration de la réactivité bronchique de l'enfant avec l'âge, et affecter sa réponse aux corticostéroïdes inhalés [13]. Le tabagisme du père constitue également un risque de développement de l'asthme pour l'enfant mais cet effet est moindre que pour la mère [14].

La US Black Women's Health Study a suggéré qu'un tabagisme actif présent ou passé augmente le risque d'asthme d'environ 40 % pour le fumeur [15]. De plus, il semble exister un synergisme entre l'intensité et la durée de l'exposition à la fumée de tabac et l'histoire familiale d'asthme, comme facteurs de risque de l'asthme adulte [16]. Une revue systématique concluait également que les évidences sont maintenant suffisantes pour supporter une relation causale entre l'exposition passive au tabac et le développement de l'asthme chez les adultes et les adolescents [17].

Il est possible que les effets du tabac soient plus grands chez le sujet atopique. On a effectivement observé un effet dose-réponse entre l'exposition au tabac et le risque d'apparition de l'asthme chez les sujets avec rhinite allergique [18]. Dans cette analyse multivariée, d'un à dix paquets-année de tabagisme résultaient en un risque relatif (odds ratio [OR]) de 2,05 (intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,99-4,27), entre 11 et 20 de 3,71 (IC 95 %, 1,77-7,78), et avec 21 ou plus, de 5,05 (IC 95 %, 1,93-13,20) en comparaison avec des non fumeurs. Finalement, le tabagisme est un des facteurs

associés avec la persistance de l'asthme à l'âge adulte, en plus de la sévérité de la maladie, de l'atopie et du sexe féminin [19, 20].

## Influence du tabagisme actif sur l'asthme. Asthme du fumeur : phénotype distinct ?

Le tabagisme affecte plusieurs aspects de la maladie asthmatique selon la durée de la consommation de tabac quoique la susceptibilité de la personne asthmatique joue probablement un rôle également (Tableau 1). Le tabagisme est responsable d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité associées à l'asthme [21-24]. Globalement, le tabagisme est associé avec une augmentation de la sévérité de l'asthme et de ses répercussions [25]. En effet, le tabagisme est responsable d'un moins bon pronostic de l'asthme [26]. Une histoire de tabagisme chez les patients avec apparition de l'asthme à l'âge adulte est associée à un asthme plus sévère pendant au moins les deux années suivant le diagnostic, et ce, proportionnellement au degré d'exposition [27].

## Symptômes, contrôle de l'asthme, qualité de vie et consommation de soins

Le tabagisme influence la présentation clinique de l'asthme.

Le tabagisme est un facteur de risque de mauvais contrôle de la maladie [26, 28, 29]. Ceci est particulièrement vrai pour le patient avec asthme sévère et pendant la grossesse. Plusieurs enquêtes indiquent une prévalence accrue de symptômes respiratoires chez les asthmatiques fumeurs, en comparaison avec les asthmatiques non fumeurs, particulièrement pour ce qui est de la toux et de la production de sécrétions bronchiques [3, 4, 30, 31]. Contrairement aux observations précédentes cependant, la Copenhagen General Population Study a rapporté que suite à l'étude de 2304 non fumeurs à vie, 2467 ex-fumeurs et 920 fumeurs, la fréquence des symptômes respiratoires était similaire dans ces groupes [26].

Pour ce qui est des effets du tabac sur la qualité de vie, ceux-ci sont variables, quoique, en général, le tabagisme cause une réduction de cette dernière [3, 28, 32]. En regard du risque d'exacerbations de l'asthme, il n'était pas affecté par le tabagisme dans la Copenhagen General Population Study [26] mais d'autres observations suggèrent que fumer la cigarette contribue à de plus fréquentes exacerbations de l'asthme et visites en salle d'urgence, en plus d'augmenter la prévalence de crises graves [23, 24, 33, 34]. De plus, les exacerbations de l'asthme semblent particulièrement plus fréquentes chez les patients avec asthme sévère et chez les femmes qui fument pendant la grossesse [6, 28, 35].

## Tabagisme et comorbidités

Le tabagisme est associé à de plus nombreuses comorbidités chez l'asthmatique, en comparaison avec des non fumeurs. Parmi les plus fréquentes, on retrouve les pneumonies, les maladies cardiovasculaires et le cancer du poumon [26]. La consommation de tabac est aussi considérée comme un facteur de risque d'anxiété et de dépression, de rhinite perannuelle et d'ostéoporose [36]. On doit bien sûr également évaluer chez l'asthmatique fumeur la possible présence de comorbidités fréquemment associées à l'asthme, telles que l'obésité, la rhinite allergique, et le reflux gastro-œsophagien [37].

## Influence du tabagisme sur la fonction pulmonaire, l'inflammation et la structure bronchique

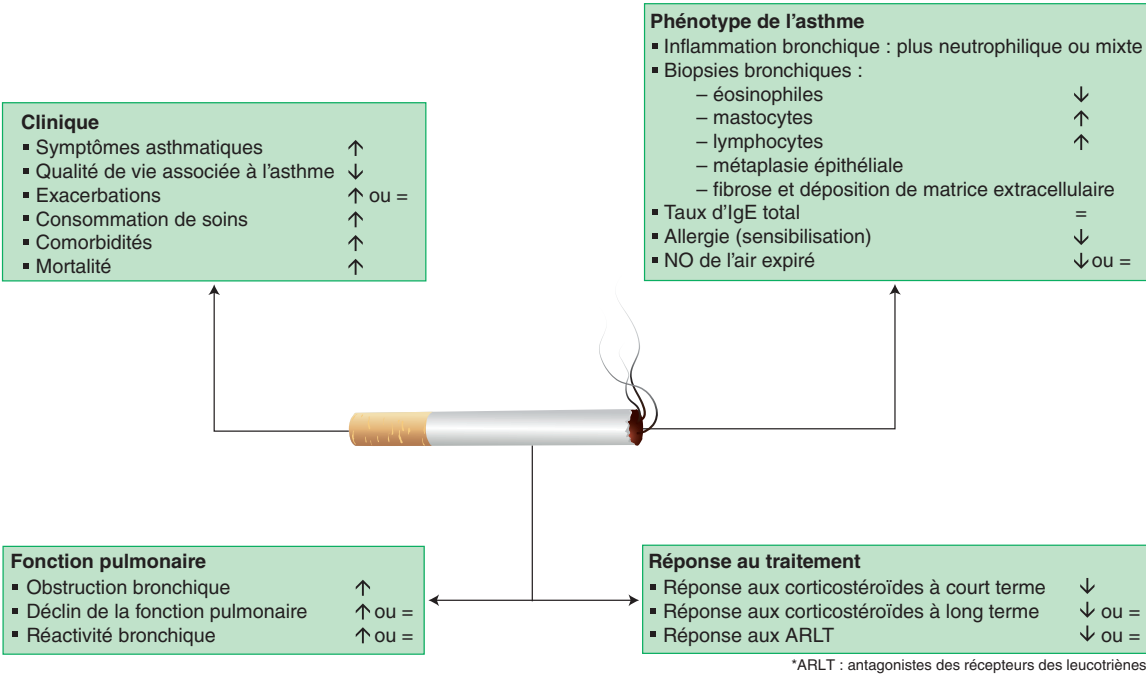
### Fonction pulmonaire

Les asthmatiques fumeurs ont une obstruction bronchique plus marquée que les non fumeurs, comme en témoignent des valeurs réduites du volume expiratoire maximal en une seconde

**Tableau 1.**  
Effet du tabac sur l’asthme.

Paramètre (en comparaison avec des asthmatiques non fumeurs)	Asthme	
	Fumeurs	Ex-fumeurs
Symptômes asthmatiques	↑	↑ ou =
Qualité de vie associée à l’asthme	↓	↓ ou =
Exacerbations	↑ ou =	=
Consommation de soins	↑	↑ ou =
Comorbidités	↑	=
Inflammation bronchique	Plus neutrophilique ou mixte	Plus neutrophilique ou =
Biopsies bronchiques	↓ éosinophiles ↑ mastocytes ↑ élastase neutrophilique sous-épithéliale ↑ IL-8 métaplasie épithéliale ↑ cellules à gobelet	–
Taux d’IgE total	=	=
Allergie (sensibilisation)	↓	↓
NO de l’air expiré	↓ ou =	=
Tests de fonction pulmonaire :		
– obstruction bronchique	↑	↑
– déclin de la fonction pulmonaire	↑ ou =	–
– réactivité bronchique	↑ ou =	–
Réponse aux corticostéroïdes		
– court terme	↓	↓ ou =
– long terme	↓ ou =	=
Réponse aux ARLT	↓ ou =	
Mortalité	↑	=

IgE : immunoglobulines E ; NO : monoxyde d’azote ; ARLT : antagonistes des récepteurs des leucotriènes ; IL : interleukine.



**Figure 1.** Effets du tabagisme actif sur l’asthme. Sommaire des divers effets du tabac chez l’asthmatique. IgE : immunoglobuline E ; NO : monoxyde d’azote ; ARLT : antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

(VEMS) et du rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF), en plus de démontrer plus fréquemment une atteinte au niveau des petites voies aériennes [26, 29] (Fig. 1). En général, les asthma-

tiques fumeurs présentent également une diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure aux asthmatiques non fumeurs en plus d’une augmentation de la rétention gazeuse, comme

en témoigne l'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle [29]. La réponse aux bronchodilatateurs chez l'asthmatique est variable mais le tabagisme est associé à une réduction de cette dernière [28, 38].

Les asthmatiques présentent déjà une accélération du déclin de leur fonction pulmonaire par rapport aux non-asthmatiques, mais quoique certaines observations suggèrent un déclin similaire des débits expiratoires, quel que soit le statut de fumeur [39], on la considère habituellement plus prononcée chez les fumeurs [40]. À ce propos, une étude récente de Tommola et al. confirme la présence d'un déclin accéléré de la fonction pulmonaire chez des patients avec diagnostic clinique d'asthme porté à l'âge adulte et qui ont fumé au moins l'équivalent de dix paquets/année de cigarettes [41]. De plus, selon James et al., le tabagisme et l'asthme ont des effets additifs en regard de ce déclin, quoique non synergiques [42].

Enfin, le traitement de l'asthme par corticostéroïde inhalé chez l'adulte avec asthme modéré à sévère était associé à une réduction du déclin de la fonction pulmonaire sur une période de 23 ans de suivi chez des hommes ayant fumé moins de cinq paquets-année de cigarettes, alors que cet effet protecteur était absent chez les hommes et femmes ayant fumé au moins cinq paquets-année [43].

## Inflammation bronchique

La fumée de cigarette peut induire des phénomènes inflammatoires au niveau du système respiratoire et moduler l'inflammation bronchique de l'asthmatique [44] (Fig. 1). La fumée de cigarette peut causer une toxicité directe sur l'épithélium bronchique, un dommage oxydatif, le recrutement de cellules inflammatoires et une augmentation de la perméabilité épithéliale. Chez le macrophage alvéolaire, la fumée de cigarette active la production de facteurs inflammatoires et de protéases. Elle stimule la production de neutrophiles et provoque leur séquestration dans les capillaires pulmonaires d'où ils migrent dans le parenchyme pulmonaire. L'asthmatique fumeur semble présenter un phénotype particulier d'asthme, et son profil inflammatoire est différent de l'asthmatique non fumeur.

## Marqueurs sanguins

Les asthmatiques fumeurs et ex-fumeurs ont des taux de neutrophiles sanguins et de marqueurs systémiques, tels que la protéine C réactive et le fibrinogène, plus élevés que les non fumeurs à vie. De plus, les taux de périostine sérique sont réduits chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs [45]. Cependant, dans l'étude de la Copenhagen General Population Study, les concentrations d'éosinophiles sanguins étaient semblables quel que soit le tabagisme, quoique l'éosinophilie était plus marquée en présence d'asthme que chez des non fumeurs non asthmatiques [26]. Une étude belge a retrouvé des résultats similaires mais environ le tiers des patients asthmatiques fumeurs de leur étude présentait une éosinophilie [46]. Dans la BTS Severe Asthma Cohort, le nombre d'éosinophiles dans le sang était semblable chez les ex-fumeurs et les non fumeurs à vie [28], alors qu'une autre étude suggérait un plus faible nombre d'éosinophiles chez les fumeurs et ex-fumeurs avec asthme léger à modéré [47]. Ces différences reflètent probablement des caractéristiques différentes dans les populations étudiées, telles que l'atopie, l'âge, le sexe, la durée de l'asthme ou la médication prescrite.

## Expectoration induite

Chalmers et al. ont rapporté que chez les fumeurs asthmatiques, l'inflammation bronchique est souvent non éosinophilique, neutrophilique ou paucigranulocytaire, parfois mixte [48]. Nous avons retrouvé également un plus grand nombre de neutrophiles dans l'expectoration induite de fumeurs, mais dans le contexte d'une inflammation mixte avec un nombre plus élevé d'éosinophiles et de neutrophiles [28]. Curieusement, dans la plupart des études, le tabagisme actif est associé à une plus forte éosinophilie chez les individus non asthmatiques [49-52].

## Fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO)

Dans une étude de Broekema et al., les fumeurs avec asthme, en plus d'avoir un VEMS plus bas, présentaient des niveaux

de la FeNO alvéolaire et bronchique inférieurs à ceux des non fumeurs [53]. Dans l'asthme sévère, on retrouve chez les fumeurs ou ex-fumeurs, par rapport aux non fumeurs à vie, une éosinophilie similaire ou réduite, alors que le FeNO est plus bas chez les fumeurs actifs [54].

## Biopsies bronchiques

Pour ce qui est de l'inflammation bronchique, les biopsies bronchiques de fumeurs démontraient la présence de plus nombreux mastocytes et d'un nombre réduit d'éosinophiles en comparaison avec des non fumeurs à vie [53]. Nous avons par ailleurs démontré que les asthmatiques fumeurs avaient dans la paroi bronchique un nombre réduit d'éosinophiles et un plus grand nombre de mastocytes [55]. Les asthmatiques fumeurs avaient également une augmentation de l'expression de l'élastase neutrophilique sous-épithéliale, de l'interféron Y et de l'interleukine 8 (IL-8) intraépithéliale.

## Structure bronchique et son remodelage

Nous avons démontré, lors d'une étude avec biopsies bronchiques, que les asthmatiques fumeurs avaient, dans la paroi bronchique, un plus grand nombre de cellules à gobelet et de métaplasie de l'épithélium bronchique, en comparaison avec les asthmatiques non fumeurs [55]. Le muscle lisse bronchique, la fibrose sous-épithéliale et les glandes sous-muqueuses étaient semblables. Dans l'étude de Broekema et al., les fumeurs avaient également un plus grand nombre de cellules à gobelet et un épithélium positif pour le mucus, un épithélium plus épais, un taux de prolifération plus élevé des cellules basales que les non fumeurs [53].

## Imagerie du poumon

Pour ce qui est de l'imagerie, de plus en plus utilisée pour étudier les changements structuraux bronchiques, l'épaisseur de la paroi bronchique des fumeurs, déterminée par tomodensitométrie à haute résolution, était similaire à celle des non fumeurs, quelle que soit la sévérité de l'asthme. Ce type d'examen démontrait que la surface de la lumière des grandes voies aériennes était réduite chez les fumeurs avec asthme sévère qui avaient une production chronique de sécrétions bronchiques [28]. Pour l'asthme ayant débuté dans l'enfance ou chez le jeune adulte, les voies aériennes étaient généralement plus petites que celles des fumeurs, et on retrouvait plus fréquemment des zones d'atténuation faible, reflétant des zones d'hyperinflation ou d'emphysème [56]. Une autre étude a démontré qu'à la tomodensitométrie, la lumière bronchique des voies aériennes segmentaires était effectivement réduite chez les asthmatiques fumeurs, en comparaison avec ceux qui n'ont jamais fumé, particulièrement si la maladie est sévère, et ceci était associé à un moins bon contrôle de l'asthme et à une dysfonction des petites voies aériennes [57].

## Facteurs associés favorisant et maladies associées

### Sensibilisation aux allergènes communs

L'asthme sévère, chez le fumeur ou l'ex-fumeur, est associé à une réduction de la sensibilisation à divers aéroallergènes en comparaison aux non fumeurs à vie, quoique les effets du tabagisme sur les taux d'IgE totaux semblent faibles [26, 28]. Dans une étude japonaise d'analyse en grappe (*cluster analysis*) portant sur 127 patients avec asthme sévère, deux groupes étaient associés avec un tabagisme antérieur important et une réduction du rapport VEMS/CVF ; un groupe présentant une rhinosinusite chronique, une forte éosinophilie et un taux accru d'IgE circulants en plus de taux augmentés d'IL-5 dans l'expectoration induite ; un autre sous-type avait des taux moindres des médiateurs précédemment mentionnés et des taux accrus d'IL-6 et d'ostéopontine dans l'expectoration [58]. Cette dernière étude suggère donc qu'il y a au moins deux phénotypes d'asthme chez les fumeurs actifs ou ex-fumeurs.

Enfin, comme les produits de la cigarette tels les hydrocarbures polyaromatiques peuvent induire des réponses allergiques et activer l'inflammation de type T (H) 2, ceci peut être un mécanisme par lequel les personnes atopiques qui fument peuvent développer de l'asthme, en plus d'autres effets de la fumée de cigarette tels que



l'augmentation du stress oxydatif, la production de leucotriènes et l'augmentation de la réactivité bronchique et de l'inflammation bronchique [59, 60].

## ■ Évaluation et traitement de l'asthme chez l'asthmatique fumeur : influence du tabagisme actif sur la réponse aux médicaments pour l'asthme

### Évaluation de l'asthme fumeur

L'évaluation de l'asthme du fumeur se fait globalement de façon similaire à celle du patient non asthmatique. Cependant, il sera intéressant d'évaluer si les signes d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont présents aux tests de fonction pulmonaire, en incluant, en plus des débits expiratoires et de la réponse au bronchodilatateur, la mesure des volumes pulmonaires et de la DLCO. La mesure non invasive de l'inflammation bronchique par mesure du FeNO ou la numération des cellules inflammatoires (différentielle cellulaire) de l'expectoration induite peut aider à déterminer le phénotype inflammatoire et particulièrement d'identifier la présence d'éosinophilie. Le rôle de l'imagerie pulmonaire, par exemple par tomodensitométrie pulmonaire à haute résolution et autres modalités d'imagerie, reste à définir mais peut permettre parfois d'identifier et quantifier une composante d'emphysème associé, en plus de vérifier la présence de comorbidités.

### Traitement non pharmacologique

Il est important d'offrir à l'asthmatique fumeur une aide à la cessation tabagique et à cet égard de nombreux choix sont offerts [61].

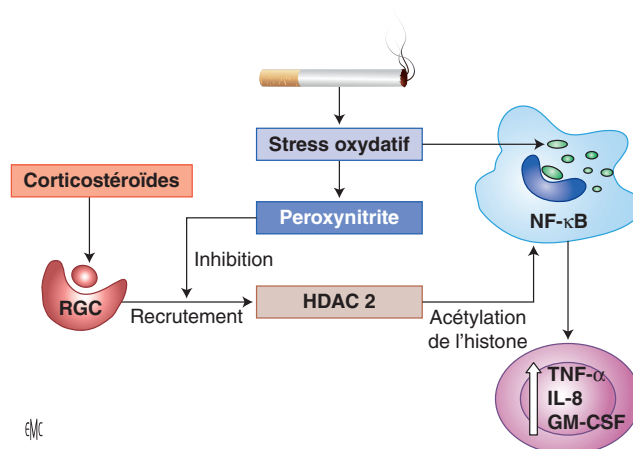
Le guide Global Initiative for Asthma (GINA) suggère que l'on doit discuter de la cessation tabagique à chaque visite médicale, offrir les conseils appropriés et aider le patient à s'inscrire dans une démarche de cessation tabagique. Quoique peu d'études aient examiné l'effet des programmes de cessation tabagique chez l'asthmatique, celles effectuées suggèrent des effets bénéfiques indéniables (cf. infra). Il n'en reste pas moins que le taux de succès des interventions aidant à l'arrêt du tabac est très faible chez les asthmatiques, ceux-ci ne reconnaissant souvent pas les dangers de cette habitude [62]. Des études sont nécessaires pour déterminer si les méthodes usuelles de cessation tabagique doivent être modifiées chez l'asthmatique, particulièrement pour ce qui est de l'utilisation de la cigarette électronique. En regard de cette dernière, Polosa et al. ont rapporté une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction pulmonaire de volontaires qui ont cessé de fumer en transférant à la cigarette électronique, avec en plus dans une autre étude, une réduction de l'hyperréactivité bronchique de ce type de patients [63]. On ne sait cependant que peu de choses sur la sûreté de la cigarette électronique chez l'asthmatique.

Pour les enfants dont les parents ou l'entourage fument, il est important de suggérer que l'enfant ne soit plus exposé aux fumées de tabac, particulièrement dans les pièces de la maison qu'il fréquente et dans l'automobile familiale.

### Influence du tabagisme sur la réponse au traitement

Les guides thérapeutiques suggèrent de traiter les sujets asthmatiques fumeurs comme les non fumeurs, mais avec certaines particularités associées à ce phénotype. Dans cette section, avant de discuter de l'approche pharmacologique, nous révisons les effets du tabac sur la médication pour l'asthme.

En effet, par exemple, les corticostéroïdes inhalés font partie du traitement de base de l'asthme [64]. Cependant, les fumeurs avec asthme léger à modéré présentent une réponse altérée à court et à



**Figure 2.** Mécanismes possibles de la résistance aux corticostéroïdes chez le patient fumeur asthmatique. La stimulation des macrophages alvéolaires active le *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) et autres facteurs de transcription pour stimuler l'acétylation de l'histone en agissant sur l'histone acétyltransférase et subséquemment mener à la transcription des gènes codant les médiateurs de l'inflammation tels le *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), l'interleukine 8 (IL-8) et le *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF). Les corticostéroïdes inhibent ce phénomène en se liant au récepteur glucocorticoïde (RGC) et en recrutant l'histone désacétylase 2 (HDAC2), empêchant la transcription des médiateurs ci-haut cités. La cigarette génère un stress oxydatif vis-à-vis de la formation de peroxy-nitrite, pour empêcher l'activité de HDAC2. Ceci amplifie la réponse inflammatoire et réduit l'effet des corticostéroïdes, l'HDAC2 ne pouvant plus renverser l'acétylation de l'histone.

long terme aux corticostéroïdes tant inhalés qu'oraux [65-67]. Dans l'étude de Chalmers et al. [66], cet essai randomisé avec contrôle placebo démontrait une augmentation significative des débits expiratoires, une réduction plus marquée de la réactivité bronchique et moins d'éosinophiles dans l'expectoration induite chez les asthmatiques non fumeurs que chez les fumeurs, après traitement avec la fluticasone 1000 µg par jour pour trois semaines. En fait, aucun bénéfice n'était observé chez les fumeurs, pour ces paramètres. Ceci semble également vrai pour les antagonistes des récepteurs des leucotriènes [68]. Il est néanmoins recommandé de traiter les asthmatiques fumeurs avec un corticostéroïde inhalé même si le bénéfice est inférieur pour les non fumeurs, mais un bronchodilatateur inhalé à longue action devrait probablement être ajouté au traitement de ces patients plus précocement que chez le non fumeur. De plus, il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de pneumonie avec les corticostéroïdes inhalés, chez l'asthmatique, contrairement à la BPCO. Thomson a revu dernièrement les avenues thérapeutiques futures qui pourraient permettre d'améliorer la réponse de ces patients au traitement de l'asthme, particulièrement en rétablissant leur réponse aux corticostéroïdes [69].

Il est à noter que même si les fumeurs avec asthme léger persistant étaient insensibles aux effets thérapeutiques de faibles doses de corticostéroïdes administrés pour une période de 12 semaines, en comparaison avec les non fumeurs, cette disparité semblait cependant moindre avec de fortes doses de corticostéroïdes inhalés [70].

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer la résistance des asthmatiques fumeurs aux corticostéroïdes inhalés (Fig. 2). D'abord, la neutrophilie bronchique qu'on observe chez ces sujets est réputée mal répondre aux corticostéroïdes [71]. De plus, diverses cytokines impliquées dans la résistance à ces médicaments, telles les interleukines 2, 4, et le *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), de même qu'une réduction des récepteurs glucocorticoïdes et une réduction de l'activité de l'histone désacétylase (HDAC), requise par les corticostéroïdes pour exercer leur effet anti-inflammatoire, ont été impliquées dans cet effet du tabac [72-74]. Donc, les médicaments pour l'asthme sont moins efficaces pour réduire les symptômes

et améliorer la fonction pulmonaire. Enfin, quoique le déclin de la fonction pulmonaire soit moindre chez les asthmatiques traités par corticostéroïde inhalé, en comparaison à ceux qui n'en prennent pas [75], l'effet des corticostéroïdes inhalés sur ce déclin est réduit chez les grands fumeurs [43].

## Traitement pharmacologique

D'excellentes revues du sujet ont été faites par Polosa et Thomson [9,73]. Il est généralement considéré que le traitement pharmacologique du patient fumeur devrait être similaire à celui du non fumeur, mais en tenant compte des effets du tabac ci-haut mentionnés sur la réponse aux divers médicaments, celle-ci cependant nécessitant d'être évaluée individuellement. De plus, il est logique de penser que les anticholinergiques sont intéressants chez les asthmatiques fumeurs qui ont développé des signes de BPCO. Le tabagisme peut augmenter la synthèse des leucotriènes et les antagonistes des leucotriènes pourraient donc être utiles chez l'asthmatique fumeur. D'autres études sont quand même à faire dans cette population sur les stratégies thérapeutiques optimales.

## ■ Influence de la cessation du tabac sur l'asthme

Les ex-fumeurs avec asthme constituent entre le quart et la moitié des personnes souffrant d'asthme, selon les données disponibles [3,26]. Malgré le plus faible nombre d'études dans cette population, on peut affirmer que le fait de cesser le tabagisme a des effets bénéfiques sur l'asthme. En effet, l'arrêt du tabac permet généralement d'obtenir un contrôle amélioré de la maladie [76,77]. Certaines études suggèrent cependant que les ex-fumeurs avec asthme ont une qualité de vie réduite en comparaison avec les asthmatiques non fumeurs à vie. À cet effet, une analyse d'un registre britannique avec asthme sévère a démontré que divers paramètres cliniques étaient identiques entre les ex-fumeurs et les non fumeurs à vie, sauf pour les scores d'anxiété et de dépression qui étaient plus élevés chez les ex-fumeurs [28], quoique d'autres études suggèrent une qualité de vie moindre chez les ex-fumeurs [32]. Les effets résiduels sur la qualité de vie et sur les visites à l'urgence sont également incertains.

Une étude de Tonnesen et al. [78] effectuée chez 220 asthmatiques participant à un programme de cessation du tabac a démontré que peu de patients s'étaient abstenus de consommer du tabac. Ceux-ci avaient cependant observé des améliorations dans leur qualité de vie, des symptômes d'asthme diurnes moindres, et une réduction dans les besoins en médicaments de secours et de la réactivité bronchique. Chaudhuri et al. ont également rapporté que dix patients qui ont cessé de fumer (sur 32 enrôlés) présentaient des améliorations de leur fonction pulmonaire et une réduction du taux de neutrophiles dans l'expectoration induite en comparaison avec les patients qui continuaient à fumer [76]. Quant à Piccillo et al., une réduction de la réactivité bronchique était observée après cessation du tabac chez 16 de 57 patients enrôlés [79].

Des observations récentes suggèrent que non seulement la cessation tabagique aide à diminuer les neutrophiles de l'expectoration induite mais également ceux du sang. La cessation du tabac n'empêche cependant pas de noter certains effets résiduels du tabac. En effet, outre la persistance d'obstruction partiellement fixe souvent observée avec un tabagisme de longue durée, certains changements emphysémateux sont encore évidents à la tomodensitométrie à haute résolution (HRCT) chez des ex-fumeurs.

Enfin, les effets du tabagisme sur la réduction de la réponse au corticostéroïde inhalé semblent partiellement réversibles car même si on a pu induire une amélioration du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal chez les ex-fumeurs, les scores de contrôle de la maladie ne semblaient pas modifiés par un traitement de corticostéroïdes oraux de courte durée [67].

## ■ L'asthme associé à une bronchopneumopathie chronique obstructive (syndrome de chevauchement asthme-bronchopneumopathie chronique obstructive)

Certains patients asthmatiques présentent des caractéristiques de la BPCO, telle une obstruction bronchique en partie irréversible, particulièrement chez les fumeurs [80]. On peut alors considérer qu'il s'agit d'un « syndrome de chevauchement asthme-BPCO » - en anglais *asthma-COPD overlap* (ACO), même si cette entité ne fait pas l'unanimité, plusieurs préférant la considérer uniquement comme un sous-phénotype d'asthme ou de BPCO, selon les caractéristiques observées [81]. Les guides internationaux Global Initiative for Asthma (GINA) et Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) suggèrent qu'on peut porter ce diagnostic lorsqu'un patient présente des caractéristiques tant de type asthmatique que de BPCO ([www.gina.org](http://www.gina.org) et [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)). Cette association asthme-BPCO existe probablement depuis toujours, mais le grand nombre de publications consacrées à cette maladie récemment témoigne de l'intérêt qu'on lui porte [81-84]. On sait cependant peu de choses sur l'évaluation et le traitement optimal de cette maladie, les personnes atteintes étant généralement exclues des études sur l'asthme ou la BPCO. Néanmoins, on considère qu'au moins le tiers de la population ayant la BPCO et le quart des personnes atteintes d'asthme sévère souffrent d'un syndrome de chevauchement asthme-BPCO [85,86].

Le tabagisme est un des principaux facteurs impliqués dans le syndrome de chevauchement asthme-BPCO, mais d'autres facteurs peuvent être en cause [87]. Les fumeurs avec asthme de longue date ou d'apparition tardive présentent également un plus grand risque d'obstruction bronchique fixe et un déclin accéléré de la fonction pulmonaire en comparaison avec des asthmatiques fumeurs avec asthme plus précoce. De plus, il existe un effet synergique entre le tabagisme, l'atopie et l'asthme sur le développement de l'obstruction bronchique fixe.

Malgré les nombreuses discussions sur les critères diagnostiques, l'évaluation et le traitement du syndrome de chevauchement asthme-BPCO, un consensus apparaît et les guides internationaux proposent une approche systématique. En effet, pour l'évaluation de ces patients, parmi les recommandations du GINA, il est suggéré de noter l'âge de début du problème respiratoire, les antécédents d'asthme et d'atopie, le tabagisme ou d'autres expositions environnementales, et les caractéristiques de la maladie. Si les symptômes des patients suggèrent tant l'asthme que la BPCO, la présence d'un syndrome de chevauchement est envisagée. Parmi certaines caractéristiques typiques de la BPCO, outre l'obstruction bronchique en partie fixe, on retrouve parfois des signes radiologiques d'emphysème ou une réduction de la capacité de diffusion du CO aux tests de fonction pulmonaire.

Les corticostéroïdes inhalés constituent la médication de base de l'asthme. Il est donc logique de les prescrire dans le syndrome de chevauchement. D'autre part, les bronchodilatateurs tels que les  $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action (BALA) ou les agents anticholinergiques à longue action (ACLA) sont à la base du traitement pharmacologique de la BPCO. Même en l'absence d'études adéquates réalisées chez les patients ayant un syndrome de chevauchement, il semble adéquat d'associer un corticostéroïde inhalé à un BALA ou un ACLA, si nécessaire. Il est cependant important de ne *jamais* prescrire un BALA seul en cas de composante asthmatique, ni un corticostéroïde inhalé seul en cas de BPCO. Pour les cas les plus sévères, selon le phénotype inflammatoire (par exemple : par analyse de l'expectoration induite) et d'autres caractéristiques de la maladie, on pourrait possiblement envisager un essai de traitement avec les nouvelles entités (anticytokines, thermoplastie) chez certains patients [83]. Des études restent cependant à être faites à ce sujet.

L'éducation thérapeutique du patient est essentielle, et des mesures telles que l'assainissement de l'environnement, la

cessation du tabagisme, la vaccination antigrippale et d'autres mesures habituelles pour lutter contre ces maladies obstructives doivent être offertes en plus de traiter les comorbidités [36].

## ■ Tabagisme passif et asthme

Les effets du tabagisme passif sont évalués depuis plusieurs années. Cette exposition augmente le risque de développement de l'asthme et rend cet asthme plus difficile à contrôler (cf. supra). Les enfants exposés au tabac ont plus de symptômes d'asthme, plus d'exacerbations, une plus grande consommation de médicaments pour l'asthme, d'hospitalisations et d'épisodes graves [88-90]. Ce type d'exposition est également associé à une moins bonne réponse aux corticostéroïdes chez les enfants alors que les législations contre le tabac résultent généralement en une réduction des admissions pour asthme chez l'enfant [91].

Le tabagisme passif est aussi associé à de plus fréquentes exacerbations de l'asthme, une moins bonne fonction pulmonaire, une plus grande réactivité bronchique et de plus fréquents besoins en soins de santé [92, 93]. La cessation ou réduction du tabagisme des parents est associée à une amélioration de l'asthme de leurs enfants [94].

## ■ Exposition au cannabis et aux substances illicites

### Cannabis

Tashkin a résumé les effets connus de la consommation de cannabis sur le système respiratoire [95]. Les observations disponibles suggèrent que même si le tétrahydrocannabinol contenu dans le cannabis possède des propriétés bronchodilatatrices, l'inhalation régulière de cette substance cause une atteinte importante des voies aériennes et des altérations de la fonction des macrophages alvéolaires pouvant prédisposer au développement d'infections pulmonaires et de néoplasies.

### Dérivés des opiacés

Les observations des dernières décennies ont démontré que la consommation de cocaïne ou d'héroïne est associée à de plus fréquents symptômes d'asthme et une réduction de la fonction pulmonaire [96]. Fumer de l'héroïne ou de la cocaïne sous forme de « crack » augmente le risque de nécessiter des soins d'urgence ou une hospitalisation.

## ■ Conclusion

Le tabagisme est malheureusement encore fréquent chez l'asthmatique et aggrave l'asthme de nombreuses façons. L'asthmatique fumeur voit se développer avec le temps une obstruction bronchique plus marquée que chez le non fumeur, associée à un déclin accéléré de la fonction pulmonaire. Chez ce patient, les symptômes respiratoires sont plus incommodes, la qualité de vie réduite, la consommation de soins, dont ceux d'urgence, plus fréquente, et les nombreuses comorbidités associées au tabagisme sont plus fréquentes. Le phénotype inflammatoire de l'asthme devient plus neutrophilique et la réponse aux médicaments pour l'asthme est réduite. L'apparition d'une obstruction incomplètement réversible chez l'asthmatique fumeur suggère l'apparition de l'entité appelée « syndrome de chevauchement asthme-BPCO ». Quant au tabagisme passif, il est associé chez l'enfant à des symptômes d'asthme plus fréquents et sévères, et chez l'adulte à une plus grande difficulté à contrôler l'asthme, avec une plus grande consommation de soins, en plus de réduire la qualité de vie et la fonction pulmonaire. Il est impératif d'encourager la cessation du tabagisme, en particulier chez l'asthmatique, celle-ci étant associée à une amélioration de la condition clinique.

## “ Points essentiels

- L'exposition à la fumée de tabac est un facteur de risque de développement de l'asthme tant chez l'enfant que chez l'adulte.
- Chez le fumeur, l'asthme est plus difficile à contrôler, est responsable de plus fréquentes exacerbations de l'asthme, est associé à une moins bonne qualité de vie et une consommation de soins plus fréquente que chez le non fumeur.
- Le tabagisme modifie le phénotype de l'asthme, diminue la réponse aux médicaments pour l'asthme et cause un déclin accéléré de la fonction pulmonaire.
- L'asthme du fumeur peut se transformer en « syndrome de chevauchement asthme-BPCO », cette dernière étant une entité plus sévère et au pronostic moins favorable que les deux entités séparées.
- La cessation de l'exposition tabagique est associée à une amélioration de l'asthme.
- Les modalités optimales d'évaluation et de traitement de l'asthme du fumeur sont encore à préciser mais le clinicien doit prendre en considération les effets du tabac sur la réponse au traitement et encourager la cessation tabagique.
- D'autres études sont requises pour mieux comprendre les effets du tabac sur l'histoire naturelle de l'asthme et la réponse aux traitements.

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur considère ne pas avoir de conflit d'intérêt en regard de cette publication. L'auteur rapporte cependant ce qui peut être considéré comme conflit d'intérêt potentiel. Soutien pour participation à des études multicentriques : Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi, Takeda ; consultations : AstraZeneca, GSK, Novartis ; soutien au développement de matériel éducatif : AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer-Ingelheim, Merck Canada, Novartis ; honoraires pour conférences : AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Frosst, Novartis.



## ■ Références

- [1] World Health Organization. Prevalence of tobacco smoking; Global Health Observatory (GHO) Data; 2015. Available from [www.who.int/gho/tobacco/use/en/](http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/).
- [2] The Health Consequences of Smoking - 50 years of progress: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: US Dept Health and Human Services; 2014. Available from [www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/](http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/).
- [3] Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, Marcon A, Niniano R, Grosso A, et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**158**:175-83.
- [4] 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**:470-7.
- [5] Lemiere C, Boulet LP. Cigarette smoking and asthma: a dangerous mix. *Can Respir J* 2005;**12**:79-80.
- [6] Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax* 2010;**65**:739-44.
- [7] Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2011;**8**:613-28.
- [8] Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;**15**:39-45.
- [9] Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;**41**:716-26.



- [10] Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Grannell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J* 2016;**48**:115–24.
- [11] Magnus MC, Haberg SE, Karlstad O, Nafstad P, London SJ, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax* 2015;**70**:237–43.
- [12] Spindel ER, McEvoy CT. The role of nicotine in the effects of maternal smoking during pregnancy on lung development and childhood respiratory disease. Implications for dangers of E-cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;**193**:486–94.
- [13] Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, et al. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:491–7.
- [14] Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, Group IPTS. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from phase three of the ISAAC programme. *Thorax* 2012;**67**:941–9.
- [15] Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**191**:168–76.
- [16] Lajunen TK, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. The synergistic effect of heredity and exposure to second-hand smoke on adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**:776–82.
- [17] Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. Part B: health effects; 2006. Available from [www.arb.ca.gov/regact/ets2006/app3partb.pdf](http://www.arb.ca.gov/regact/ets2006/app3partb.pdf).
- [18] 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**:1428–34.
- [19] Bisgaard H, Bonnellykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:187–97, quiz 98–9.
- [20] Ronmark E, Jonsson E, Lundback B. Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden study. *Thorax* 1999;**54**:611–3.
- [21] LeSon S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. III. Observations in young adults. *J Asthma* 1996;**33**:27–35.
- [22] Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1804–9.
- [23] Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999;**115**:691–6.
- [24] Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo Jr CA. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003;**123**:1472–9.
- [25] Polosa R, Russo C, Caponnetto P, Bertino G, Sarva M, Antic T, et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respir Res* 2011;**12**:16.
- [26] Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P. Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the Copenhagen General Population Study. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**192**:172–81.
- [27] Westerhof GA, Vollema EM, Weersink EJ, Reinartz SM, de Nijs SB, Bel EH. Predictors for the development of progressive severity in new-onset adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**134**:1051–6 e2.
- [28] Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG, Bucknall C, Niven RM, Brightling CE, et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1008–16.
- [29] Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;**129**:661–8.
- [30] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017. Available from Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
- [31] Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;**36**:257–64.
- [32] Eisner MD, Iribarren C. The influence of cigarette smoking on adult asthma outcomes. *Nicotine Tob Res* 2007;**9**:53–6.
- [33] Marks GB, Burney PG, Premaratne UN, Simpson J, Webb J. Asthma in Greenwich, UK: impact of the disease and current management practices. *Eur Respir J* 1997;**10**:1224–9.
- [34] Cassino C, Ito K, Bader I, Ciotoli C, Thurston G, Reibman J. Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York city. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1773–9.
- [35] Hasegawa K, Sullivan AF, Tsugawa Y, Turner SJ, Massaro S, Clark S, et al. Comparison of US emergency department acute asthma care quality: 1997–2001 and 2011–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:73–80.
- [36] Bergqvist J, Andersson A, Olin AC, Murgia N, Schioler L, Bove M, et al. New evidence of increased risk of rhinitis in subjects with COPD: a longitudinal population study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;**11**:2617–23.
- [37] Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011;**5**:377–93.
- [38] Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, FitzGerald JM, et al. Bronchodilator responsiveness and reported respiratory symptoms in an adult population. *PLoS One* 2013;**8**:e58932.
- [39] Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, Bunn JY, Doogan NJ, Redner R, et al. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005–2013. *Prev Med* 2016;**92**:160–8.
- [40] Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;**339**:1194–200.
- [41] Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Haanpää J, Kankaanranta T, Niemela O, et al. The effect of smoking on lung function: a clinical study of adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2016;**48**:1298–306.
- [42] 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**:109–14.
- [43] Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;**61**:105–10.
- [44] Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;**187**:5–10.
- [45] Thomson NC, Chaudhuri R, Spears M, Haughney J, McSharry C. Serum periostin in smokers and never smokers with asthma. *Respir Med* 2015;**109**:708–15.
- [46] Demarche S, Schleich F, Henket M, Paulus V, Van Hees T, Louis R. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC Pulm Med* 2016;**16**:46.
- [47] Telenga ED, Kerstjens HA, Ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Inflammation and corticosteroid responsiveness in ex-, current- and never-smoking asthmatics. *BMC Pulm Med* 2013;**13**:58.
- [48] Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;**120**:1917–22.
- [49] Halonen M, Barbee RA, Lebowitz MD, Burrows B. An epidemiologic study of interrelationships of total serum immunoglobulin E, allergy skin-test reactivity, and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1982;**69**:221–8.
- [50] Taylor RG, Gross E, Joyce H, Holland F, Pride NB. Smoking, allergy, and the differential white blood cell count. *Thorax* 1985;**40**:17–22.
- [51] Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;**25**:820–7.
- [52] Sunyer J, Springer G, Jamieson B, Conover C, Detels R, Rinaldo C, et al. Effects of asthma on cell components in peripheral blood among smokers and non-smokers. *Clin Exp Allergy* 2003;**33**:1500–5.
- [53] Broekema M, ten Hacken NH, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, Postma DS, et al. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:1170–8.
- [54] McSharry CP, McKay IC, Chaudhuri R, Livingston E, Fraser I, Thomson NC. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:88–93.
- [55] St-Laurent J, Bergeron C, Page N, Couture C, Laviolette M, Boulet LP. Influence of smoking on airway inflammation and remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1582–9.
- [56] Donohue KM, Hoffman EA, Baumhauer H, Guo J, Ahmed FS, Lovasi GS, et al. Asthma and lung structure on computed tomography: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:361–8, e1–11.
- [57] Thomson NC, Chaudhuri R, Spears M, Messow CM, MacNee W, Connell M, et al. Poor symptom control is associated with reduced CT scan segmental airway lumen area in smokers with asthma. *Chest* 2015;**147**:735–44.
- [58] Konno S, Taniguchi N, Makita H, Nakamaru Y, Shimizu K, Shijubo N, et al. Distinct phenotypes of cigarette smokers identified by cluster analysis of patients with severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015;**12**:1771–80.
- [59] Polosa R, Salvi S, Di Maria GU. Allergic susceptibility associated with diesel exhaust particle exposure: clear as mud. *Arch Environ Health* 2002;**57**:188–93.
- [60] Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med* 1999;**5**:38–46.



- [61] Shaik SS, Doshi D, Bandari SR, Madupu PR, Kulkarni S. Tobacco use cessation and prevention - a review. *J Clin Diagn Res* 2016;**10**:ZE13-7.
- [62] Chatkin JM, Dullius CR. The management of asthmatic smokers. *Asthma Res Pract* 2016;**2**:10.
- [63] Polosa R, Morjaria J, Caponnetto P, Caruso M, Strano S, Battaglia E, et al. Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. *Int J Environ Res Public Health* 2014;**11**:4965-77.
- [64] Global strategy for asthma management and prevention. 2016. Available from [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- [65] Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:1519-29.
- [66] 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**:226-30.
- [67] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:1308-11.
- [68] Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:783-90.
- [69] Thomson NC. Addressing corticosteroid insensitivity in adults with asthma. *Expert Rev Respir Med* 2016;**10**:137-56.
- [70] Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;**60**:282-7.
- [71] Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;**57**:875-9.
- [72] Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:3-22, quiz 3.
- [73] Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;**33**:1471-5.
- [74] Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;**15**:1110-2.
- [75] Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;**61**:100-4.
- [76] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:127-33.
- [77] Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004;**23**:464-76.
- [78] Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin A, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005;**7**:139-48.
- [79] Piccillo G, Caponnetto P, Barton S, Russo C, Origlio A, Bonaccorsi A, et al. Changes in airway hyperresponsiveness following smoking cessation: comparisons between Mch and AMP. *Respir Med* 2008;**102**:256-65.
- [80] Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;**124**:474-81.
- [81] Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015;**3**:719-28.
- [82] Reddel HK. Treatment of overlapping asthma-chronic obstructive pulmonary disease: can guidelines contribute in an evidence-free zone? *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:546-52.
- [83] Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**:531-45.
- [84] Postma DS, van den Berge M. The different faces of the asthma-COPD overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;**46**:587-90.
- [85] Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015;**70**:683-91.
- [86] Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;**6**:197-219.
- [87] Disease GfAaGfCOL. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlay syndrome (ACOS). 2015.
- [88] Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;**54**:357-66.
- [89] Jin Y, Seiber EE, Ferketich AK. Secondhand smoke and asthma: what are the effects on healthcare utilization among children? *Prev Med* 2013;**57**:125-8.
- [90] Akinbami LJ, Kit BK, Simon AE. Impact of environmental tobacco smoke on children with asthma, United States, 2003-2010. *Acad Pediatr* 2013;**13**:508-16.
- [91] Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;**383**:1549-60.
- [92] Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005;**60**:814-21.
- [93] Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. *PLoS One* 2011;**6**:e18574.
- [94] Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1993;**91**:102-10.
- [95] Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001;**7**:43-61.
- [96] Self TH, Shah SP, March KL, Sands CW. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: a review of the evidence. *J Asthma* 2016;1-9.

## Pour en savoir plus

- Site de l'Organisation mondiale de la santé sur les effets du tabagisme : [www.who.int/topics/tobacco/fr/](http://www.who.int/topics/tobacco/fr/).
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingstone E. L'asthme et la fumée de cigarette. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;**24**:822-33.

L.-P. Boulet, MD, Fellow of the Royal College of Physicians of Canada (FRCPC), Fellow of the American College of Chest Physicians (FCCP) (lpboulet@med.ulaval.ca).  
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval (IUCPQ-UL), 2725, chemin Sainte-Foy, Québec, Canada G1V 4G5.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Boulet LP. Asthme et tabac. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement 2019;0(0):1-9 [Article 16-001-G-45].

☆ Pour citation, ne pas utiliser la référence ci-dessus de cet article, mais la référence de la version originale publiée dans EMC - Pneumologie 2018;15(1):1-9 [Article 6-039-A-48].

DOI de l'article original : [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-195X\(17\)81092-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-195X(17)81092-6)

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique