

Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme

Michel Underner
Pneumologue – Tabacologue
Unité de Recherche Clinique (Pr N. Jaafari)
C.H. Henri Laborit - Poitiers
mike.underner@orange.fr



L'auteur déclare que ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac et qu'il n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l'industrie de la cigarette électronique. *Liens d'intérêts* : collaborations pour participation à des congrès ou symposium sur invitation avec GSK, Pfizer, Pierre Fabre, Novartis.

CSFT Ajaccio - 21 & 22 novembre 2019



Tabagisme maternel *in utero* et risque d'asthme chez l'enfant

1 - Etudes transversales et cas-témoins

2 études transversales et 2 études cas-témoins retrouvent une association positive entre tabagisme maternel *in utero* et risque d'asthme chez l'enfant

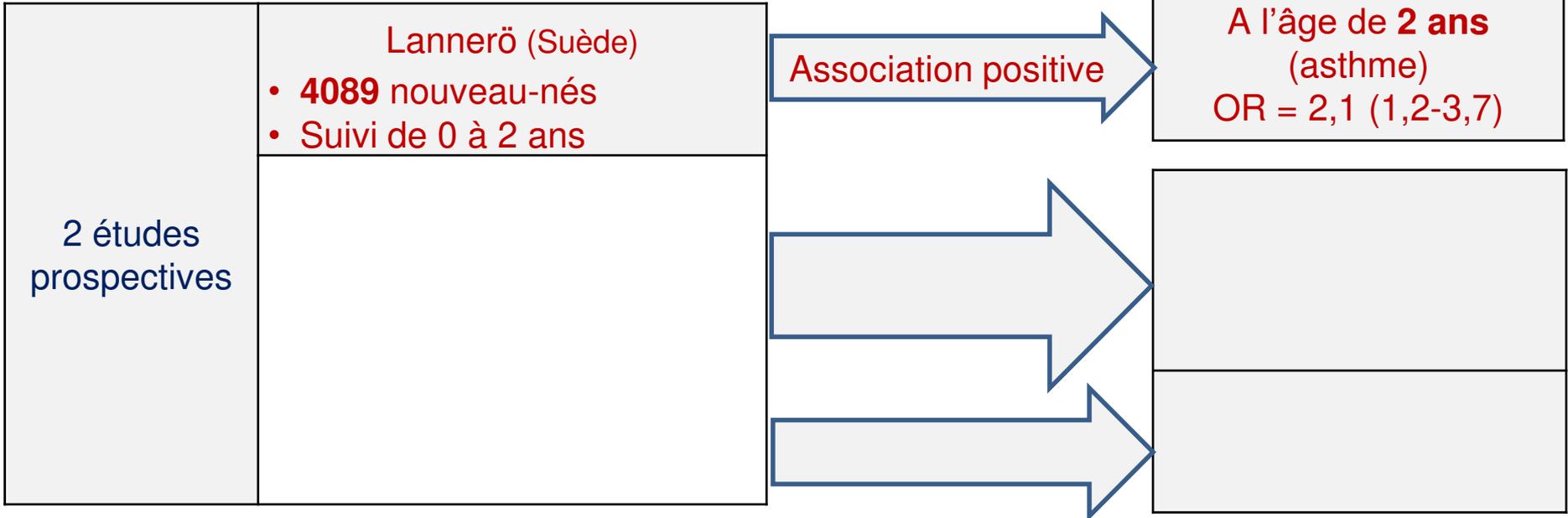
| Etudes | | OR (IC95%) |
|---------------|--------------------------|-------------------------|
| Transversales | Gilliland (USA) | 1,8 (1,1-2,9) |
| | Tsai (Taiwan) | 2,06 (1,14-3,70) |
| Cas-témoins | Ehrlich (Afrique du Sud) | 1,87 (1,25-2,81) |
| | Li (USA) | 1,5 (1,0-2,3) |

Gilliland FD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-36. - Tsai CH, et al. *Respir Res* 2010;11:11.
Ehrlich RI, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681-8. - Li YF, et al. *Chest* 2005;127:1232-41.



Tabagisme maternel *in utero* et risque d'asthme chez l'enfant

2 - Etudes prospectives

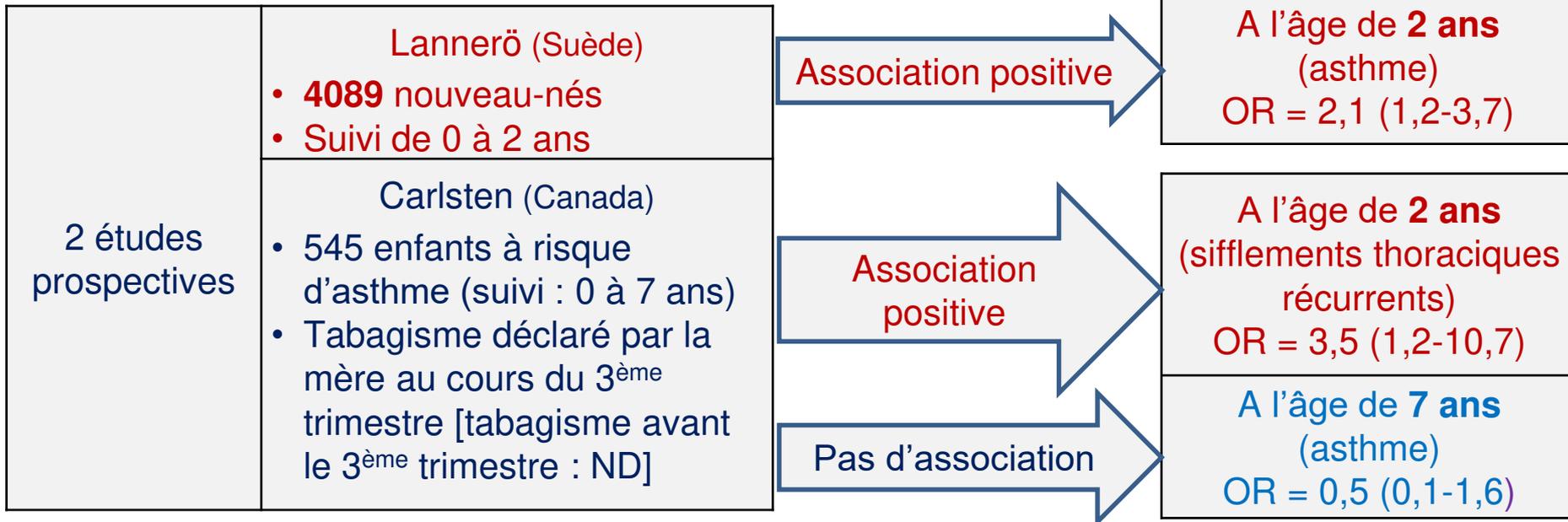


Lannerö E, et al. *Respir Res* 2006;7:3. - Carlsten C, et al. *BMC Pediatr* 2012;12:187.



Tabagisme maternel *in utero* et risque d'asthme chez l'enfant

2 - Etudes prospectives



Lannerö E, et al. *Respir Res* 2006;7:3. - Carlsten C, et al. *BMC Pediatr* 2012;12:187.

Exposition au tabagisme maternel après la naissance et risque d'asthme chez l'enfant

1 - Etudes transversales et cas-témoins



Deux études retrouvent une association positive entre tabagisme maternel après la naissance et risque d'asthme chez l'enfant. Une autre étude (transversale) ne retrouve pas cette association.

| Etudes | | OR [RR] (IC95%) |
|---------------|--------------------------|-------------------------------|
| Transversales | Tsai (Taiwan) | 1,39 (1,00-1,93) |
| | Gilliland (USA) | 1,1 (0,9 -1,4) |
| Cas-témoins | Ehrlich (Afrique du Sud) | 1,15 (1,01-1,30) |

Tsai CH, et al. *Respir Res* 2010;11:11. - Gilliland FD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-36
Ehrlich RI, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681-8.

Exposition au tabagisme maternel après la naissance et risque d'asthme chez l'enfant

2 - Etudes prospectives



Les 3 études prospectives ne retrouvent pas d'association entre tabagisme maternel après la naissance et risque d'asthme chez l'enfant

| Etudes | OR [RR] (IC95%) |
|------------------------|---|
| Neuspiel (Royaume-Uni) | Entre 0 et 10 ans : [RR] = 0,96 (0,77-1,22) |
| Lannerö (Suède) | A 2 ans : 1,3 (<u>0,95</u>-2,1) |
| Carlsten (Canada) | A 7 ans : 0,3 (0,1-1,0) |

Tabagisme passif (*in utero* ou pendant l'enfance) et asthme débutant chez l'adulte jamais fumeur



| Association positive entre : | Etude | OR (IC95%) |
|---|--|-------------------------|
| L'exposition <i>in utero</i> au tabagisme maternel et l'asthme survenant à l'âge adulte | Skorge (Norvège) Prospective N = 2819 adultes Suivi : 11 années | 5,7 (1,9-17,4) |
| Le tabagisme passif pendant l'enfance et l'asthme survenant à l'âge adulte | Larsson (Suède) Transversale N = 8008 adultes | 1,82 (1,28-2,58) |

Skorge TD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 61-6. - Larsson ML, et al. *Chest* 2001; 120:711-7.

Tabagisme actif et risque d'asthme chez l'adolescent



Toutes les études retrouvent une association entre tabagisme actif et risque d'asthme chez l'adolescent

| Etudes | | OR [RR] (IC95%) |
|---|-------------------------|--|
| Transversale | Annesi-Maesano (France) | Asthme sévère 4,02 (1,37-11,79) |
| Prospectives (durée du suivi [années]) | 3 | 3,4 (1,2-9,3) |
| | 6,3 | 2,1 (1,2-3,8) |
| | 8 | RR = 3,9 (1,7-8,5) |
| | 7 | RR = 2,56 (1,55-4,21) |
| | 3 | 1,9 (1,1-3,4) |

Annesi-Maesano I, et al. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1017-23. - Norrman E, et al. *Allergy* 1998;53:28-35.
 Rasmussen F, et al. *Chest* 2000;117:1330-5. - Gilliland FD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1094-100.
 Genuneit J, et al. *Thorax* 2006;61:572-8. - Larsson L. *Thorax* 1995;50:260-4.



Tabagisme actif et risque d'asthme chez l'adulte (1)

Résultats discordants

5 études retrouvent
une association positive
entre tabagisme actif
et asthme de l'adulte

| Etudes | | OR (IC95%) | |
|---|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| Rétrospectives | Toren (Suède) | 1,3 (1,05-1,6) | |
| | Polosa (Italie) | 2,98 (1,81-4,92) | |
| Prospectives (durée du suivi [années]) | 3 | Plaschke (Suède) | 3,0 (1,5-5,8) |
| | 10 | Godtfredsen (Danemark) | 2,0 (1,3-3,0) |
| | | Polosa (Italie) | 2,78 (1,28-6,08) |

Torén K, et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:192-7. – Polosa R, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1428-34.
Plaschke PP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:920-4. - Godtfredsen NS, et al. *Eur Respir J* 2001;18:549-54.
Polosa R, et al. *Respir Res* 2011;12:16.



Tabagisme actif et risque d'asthme chez l'adulte (2)

Résultats discordants

En revanche, 5 études ne retrouvent pas d'association entre tabagisme actif et asthme de l'adulte

| Etudes prospectives | | | OR / RR / HR (IC95%) |
|-------------------------|-----|-----------------------|--|
| Durée du suivi [années] | 6 | Vesterinen (Finlande) | H : RR = 0,92 (0,44-1,93) F : RR = 1,29 (0,69-2,40) |
| | 6,7 | Basagana (Espagne) | OR = 0,83 (0,42-1,63) |
| | 9,1 | McWorther (USA) | HR = 1,1 (0,9-1,5) |
| | 10 | Troisi (USA) | RR = 0,57 (0,46-0,71) |
| | 11 | Eagan (Norvège) | OR = 1,0 (0,5-2,0) |

Vesterinen E, et al. *Thorax* 1988;43:534-9. McWhorter WP, et al. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:721-4. Basagana X, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1133-7. - Troisi RJ, et al. *Chest* 1995;108:1557-61. Eagan TM, et al. *Eur Respir J* 2002;19:599-605.



Tabagisme passif chez des adultes jamais fumeurs et risque de développement de l'asthme



Chez des adultes JF,
les études retrouvent
une association positive
entre tabagisme passif
et développement de
l'asthme !

| Etudes | | OR / RR (IC95%) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Transversale | Leuenberger (Suisse) | 1,43 (1,03-2,0) |
| Cas-témoins | Jaakkola (Finlande) | 2,21 (1,15-4,27) |
| | Thorn (Suède) | 2,4 (1,4-4,1) |
| Prospective (suivi : 10 ans) | Greer (USA) | RR = 1,45 (1,21-1,75) |

Leuenberger P, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8. - Jaakkola MS, et al. *Am J Public Health* 2003;93:2055-60.
Thorn J, et al. *Allergy* 2001;56:287-92. - Greer JR, et al. *J Occup Med* 1993;35:909-15.

Limites des études épidémiologiques

- Des **auto-questionnaires** sont le plus souvent utilisés
- La **définition de l'asthme (déclaré)** est variable :
 - ✓ « Avoir de l'asthme », sans autres précisions
 - ✓ Utiliser des médicaments de l'asthme
 - ✓ Avoir été hospitalisé pour de l'asthme
 - ✓ Avoir de l'asthme diagnostiqué par un médecin
- **La distinction entre asthme et BPCO** peut être difficile (auto-questionnaires)
- La réalisation d'EFR + recherche d'HRB représente un coût ; donc difficile à envisager sur un large échantillon de population



Effets de la fumée de tabac sur la fonction respiratoire



- **Effets aigus**
 - ✓ immédiate du VEMS, avec relation dose-réponse [1]
 - ✓ rapide de la conductance spécifique des voies aériennes [2]
- **Effets chroniques**
 - ✓ HRB plus importante chez les fumeurs (vs. NF), mais uniquement chez les sujets non atopiques [3]

1. Jensen EJ, et al. *Eur Respir J* 1998;11:670-6.
2. Costello JF, et al. *Lancet* 1975;2:678-81.
3. Sunyer J, et al. *Thorax* 1997;52:235-8.



- Le tabagisme => **réaction inflammatoire chronique des VA** avec:
 - **perméabilité de l'épithélium bronchique** => **passage des allergènes et des cellules inflammatoires**, favorisant une inflammation d'origine allergique [1]
 - **Prédominance des PN neutrophiles** [2]
- **↓ de la sensibilité à la corticothérapie inhalée et orale** chez les asthmatiques fumeurs (vs. NF, chez lesquels les PN éosinophiles prédominent) [3, 4]

1. Floreani AA, Rennard SI. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:38-46. - 2. Boulet LP, et al. *Chest* 2006;129:661-8.
3. Lazarus SC, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 783-90. 4. Chaudhuri R, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-11.



- Le tabagisme => ↗ IgE totales [1] – Mécanismes ? (rôle des *hydrocarbures aromatiques polycycliques* et/ou des *endotoxines* de la fumée ?) [2, 3]
- Le tabagisme actif => (1) une réponse immunitaire allergique de type Th-2 [4] et (2) une réponse inflammatoire de type Th-1 [5]
- Cette double réponse Th-1 et Th-2 favoriserait le **développement d'asthmes sévères** chez les asthmatiques fumeurs [6]

1. Burrows B, et al. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:523-5 - 2. Polosa R, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1428-34.
3. Larsson L, et al. *Indoor Air* 2004;14:421-4. - 4. Diaz-Sanchez D, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:441-6.
5. Thomson NC, et al. *Eur Respir J* 2004;24:822-33. - 6. Holgate ST, Polosa R. *Lancet* 2006;368:780-93.



- **Chromosome 17q** - L'allèle rs2305480 => ↗ du risque d'asthme à début **précoce** (4 premières années de vie) chez des enfants exposés au tabagisme passif (1) *in utero* et (2) à l'âge de 2 ans [1]
- **Chromosome 5q** - Etudes du polymorphisme du **gène du récepteur β -2-adrénergique** [2]
 - ✓ Les fumeurs actuels et les ex-fumeurs ayant le polymorphisme Arginine/Arginine sur le codon16 (Arg/Arg-16) ont un risque  d'asthme

1. van der Valk RJ, et al. *Allergy* 2012;67:767-74. – 2. Wang Z, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;163:1404-9.



- Les facteurs épigénétiques expliquent les liens entre **un génotype donné** et (1) **la multiplicité des phénotypes individuels** et (2) **l'influence des facteurs environnementaux** (tabagisme, etc.) sur la genèse des maladies multigéniques, comme l'asthme ¹
- Par exemple: **le tabagisme maternel prénatal** est associé à des modifications de la méthylation de l'ADN ² pouvant **favoriser l'apparition du phénotype Th2 associé à l'atopie** ³

1. Durham AL, et al. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1810 : 1103-9.

2. Lovinsky-Desir S, Miller RL. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012 ; 12 : 211-20.

3. Jones B, Chen J. *EMBO J*. 2006 ; 25 : 2443-52.

Conclusion



- Le **tabagisme passif** *in utero* et pendant l'enfance (1) ↗ le risque d'asthme chez l'enfant et (2) favorise de développement ultérieur d'un asthme chez l'adulte JF
- Le **tabagisme actif** :
 - Est un FR d'asthme chez l'adolescent
 - la sensibilité à la corticothérapie inhalée et orale et favorise le mauvais contrôle de l'asthme
- En revanche, les études sur le tabagisme actif et le risque d'asthme chez l'adulte sont discordantes
- L'arrêt du tabac est une composante essentielle dans la PEC des patients asthmatiques fumeurs, notamment des femmes enceintes et des adolescents

Merci de votre attention

Remerciements :

- Dr Gérard Peiffer (Metz)
- Dr Jean Perriot (Clermont-Ferrand)

Pour en savoir plus : Underner M, Perriot J, Peiffer G, et al. Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme. *Rev Mal Respir* 2015;32(2):110-37.