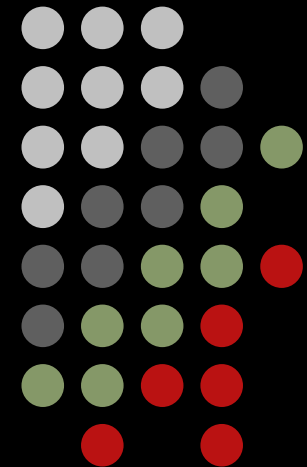


Influence du tabagisme sur l'efficacité des corticoïdes dans l'asthme



Carine METZ-FAVRE
Service de pneumologie
NHC Strasbourg



Asthme et habitudes tabagiques



- 15-75 ans, France : 31,8% INPES, fin 2006



- Asthmatiques :
 - 17-35% fumeurs Thomson Eur Respir J 2004
 - 22-43% ex-fumeurs Siroux Eur Respir J 2000

Impact du tabagisme sur l'asthme



- **Accélération du déclin du VEMS**

- 17,8 VS 10,1% (sur 10 ans, pop 18-30 ans) Apostole, Am j Respir Crit Care Med 2002
- - 58 VS - 33ml/an (sur 15 ans, pop 40-59 ans) Lange, N Engl med 1998

- **Contrôle de l'asthme**

- Exacerbations plus fréquentes, plus sévères siroux, Eur Respir J 2000
- ↗ hospitalisations pour asthme Cassino, Am j Respir Crit Care Med 1999; Sippel, Chest 1999
- Réduction du contrôle de l'asthme Chaudhuri Allergy 2008

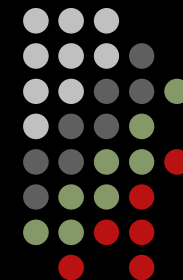
- **Mortalité**

- Asthme sévère Turner, Am j Respir Crit Care Med 1998
- ↗ mortalité dans les suites d'un « Near fatal asthma » RR 3,6 Marquette, Am Rev Respi Dis 1992

Impact du tabagisme sur l'asthme : mécanismes



- Mauvaise observance thérapeutique
- Mauvaise compliance à l'éducation asthmatique
- Effet pro-inflammatoire de la fumée de tabac Hunninghake Am Rev Respir Dis 1983; Di Stefano Am j Respir Crit Care Med 1998
- Majoration de l'HRBNS Jensen Respir Med 2000
- Diminution de l'efficacité des corticoïdes inhalés et/ou oraux



Asthme et corticoïdes inhalés

- Traitement de référence de l'asthme persistant

Tableau 4. Recommandations de la GINA
*par ordre croissant de prix ; CSI : corticostéroïdes inhalés.

	Traitement recommandé	Alternatives*
Palier 2 asthme persistant léger	Corticoïde inhalé (≤ 500 μg budésonide ou équivalent)	- Théophylline - Cromones - Antileucotriènes
Palier 3 asthme persistant modéré	Corticoïde inhalé (200-1000 μg budésonide ou équivalent) + β 2-agoniste longue durée	- CSI + Théophylline - CSI > 1000 $\mu\text{g}/\text{j}$ - CSI + Antileucotriènes
Palier 4 asthme persistant sévère	Corticoïde inhalé (> 1000 μg budésonide ou équivalent) + β 2-agoniste longue durée + Théophylline ou Antileucotriènes ou Corticoïde oral ou Anti-IgE	

- Réduction mortalité et morbidité de l'asthme Swiss A, New Eng J 2000
- Études d'efficacité des corticoïdes : exclusion des patients tabagiques

Diminution de l'efficacité des corticoïdes inhalés : études cliniques

Pederson, Am j Respir Crit Care Med 1996



- Etude non contrôlée, 11 mois
- n=85; 400 ou 1600 µg/j de budésonide
- Résultats :
 - Absence de modification significative du VEMS, de la PC20 et de l'ECP sérique chez les fumeurs

Diminution de l'efficacité des corticoïdes inhalés : études cliniques

Chalmers, Thorax 2002



- 3 semaines, randomisée, double aveugle 1000 µg/j fluticasone vs PCB
- n = asthmatiques modérés (ATS)

Table 1 Mean (SD) baseline patient characteristics

	Non-smoking asthmatic patients (n=21)	Smoking asthmatic patients (n=17)	p value
Sex (M/F)	15/6	6/11	
Age (years)	35.4 (9.7)	34.6 (9.5)	NS
Asthma duration (years)	17.9 (9.6)	15.7 (10.6)	NS
Smoking pack years	–	16.5 (10.4)	
Baseline FEV ₁ (% predicted)	87.9 (15.9)	87.2 (13.4)	NS
Bronchodilator response (% FEV ₁)	10.5 (7.4)	7.5 (5.1)	NS
Methacholine PC ₂₀ (mg/ml)*	0.76 (1.3)	1.5 (1.3)	NS
Serum total IgE (IU/ml)	185.6 (165.1)	192.4 (301)	NS
Serum cotinine (mg/l)	11.4 (8.4)	125.7 (13.1)	<0.0001
Sputum eosinophils (%) (median IQR)	3.8 (0.7–5.5)%	0.3 (0–0.9)%	0.005

Diminution de l'efficacité des corticoïdes inhalés : études cliniques

Chalmers, Thorax 2002



Table 2 Mean [95% CI] changes in lung function and induced sputum eosinophil counts during each treatment period

	Placebo	Fluticasone	p value
Non-smokers			
PEF (l/min)			
Morning	+14 [-2.4 to 30.7]	+27 [14.4 to 39.6]	0.016
Evening	+2 [-11.8 to 17.2]	+16 [2.7 to 29.5]	0.051
FEV ₁ (l)	-0.05 [-0.18 to 0.07]	+0.17 [0.04 to 0.31]	0.01
FEV ₁ (%)	-1 [-4.3 to 2.2]	+5 [0.9 to 8.5]	0.02
Geometric mean methacholine PC ₂₀ (mg/ml)	-0.07 [-0.7 to 0.9]	+1.3 [0.3 to 6.3]	0.0002
% sputum eosinophils*	0 [-0.7 to 2.5]	-1.8 [-6.6 to 2.5]	0.05
Smokers			
PEF (l/min)			
Morning	0 [-8.5 to 9.0]	-5 [-17.7 to 7.8]	NS
Evening	1 [-16.5 to 19.4]	0 [-8.5 to 9.0]	NS
FEV ₁ (l)	-0.02 [-0.18 to 0.13]	-0.06 [-0.23 to 0.11]	NS
FEV ₁ (%)	-1 [-5.7 to 4.7]	-1 [-5.8 to 3.6]	NS
Geometric mean methacholine PC ₂₀ (mg/ml)	-0.3 [-2.4 to 2.3]	-0.3 [-1.5 to 6.1]	NS
% sputum eosinophils*	0 [-0.5 to 1.4]	0 [-2.9 to 5.7]	NS

Diminution de l'efficacité des corticoïdes inhalés : études cliniques

Tomlinson, Thorax 2005



- 3 mois, randomisée, double aveugle 400 μ g, 2000 μ g béclométasone
- Asthmatiques modérés, VEMS (84-87%), 18-60 ans (ATS), n=69
- Fumeurs (>5PA) vs non fumeurs (arrêt 5 ans, <5PA)
- Résultats
 - 400 μ g béclométasone :
 - fumeur : pas de modification significative du DEP matinal, taux exacerbations majoré (6 vs1)
 - 2000 μ g béclométasone :
 - différence fumeur / non fumeur non retrouvée

Diminution de l'efficacité des corticoïdes oraux : études cliniques

Chaudhuri, Am j Respir Crit Care Med 2003



- 2 semaines, randomisée, double aveugle : Prednisolone 40 mg/j vs PCB (15j)
- Fumeur (>10PA), ex-fumeur (1 an), non fumeur

TABLE 2.

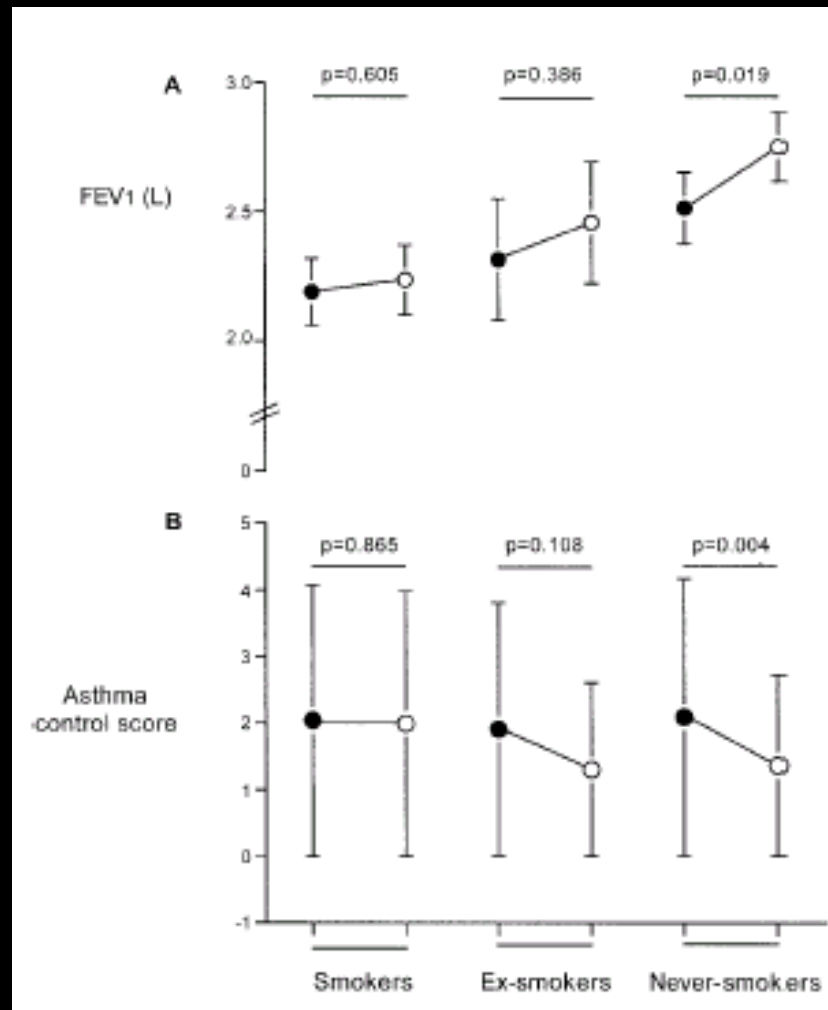
	Smokers with Asthma		Ex-smokers with Asthma		Never-smokers with Asthma	
	(n = 14)	p	(n = 10)	p	(n = 26)	p
Δ FEV ₁ prealbuterol, ml	47 (-148, 243)	0.605	143 (-223, 510)	0.386	237 (43, 431)	0.019
Δ Morning PEF, L/m	6.5 (-13, 26)	0.47	29.1 (2.3, 56)	0.04	36.8 (11.4, 62)	0.006
Δ Nighttime PEF, L/m	-14.3 (-45, 16)	0.3	52.36 (26, 79)	0.003	30.3 (6.5, 54)	0.015
Δ Daytime symptoms, diary card	-0.33 (-3, 3)	0.8	-1.6 (-5, 2)	0.33	-2.7 (-5, -0.3)	0.031
Δ Night symptoms, diary card	0.09 (-0.1, 0.3)	0.37	-0.54 (-1, 0.04)	0.06	-0.3 (-0.5, -0)	0.048
Δ Use of rescue medication, puffs per 24 hr	-8.3 (-2, 0.5)	0.211	-0.51 (-1.5, 0.4)	0.243	-1.3 (-2, -0.2)	0.026
Δ Asthma control score	-0.05 (-0.7, 0.6)	0.865	-0.61 (-1, 0.2)	0.108	-0.72 (-1, -0.3)	0.004

Definition of abbreviation: Δ = change in value after oral corticosteroids compared with placebo.

Data are depicted as mean difference (95% confidence intervals).

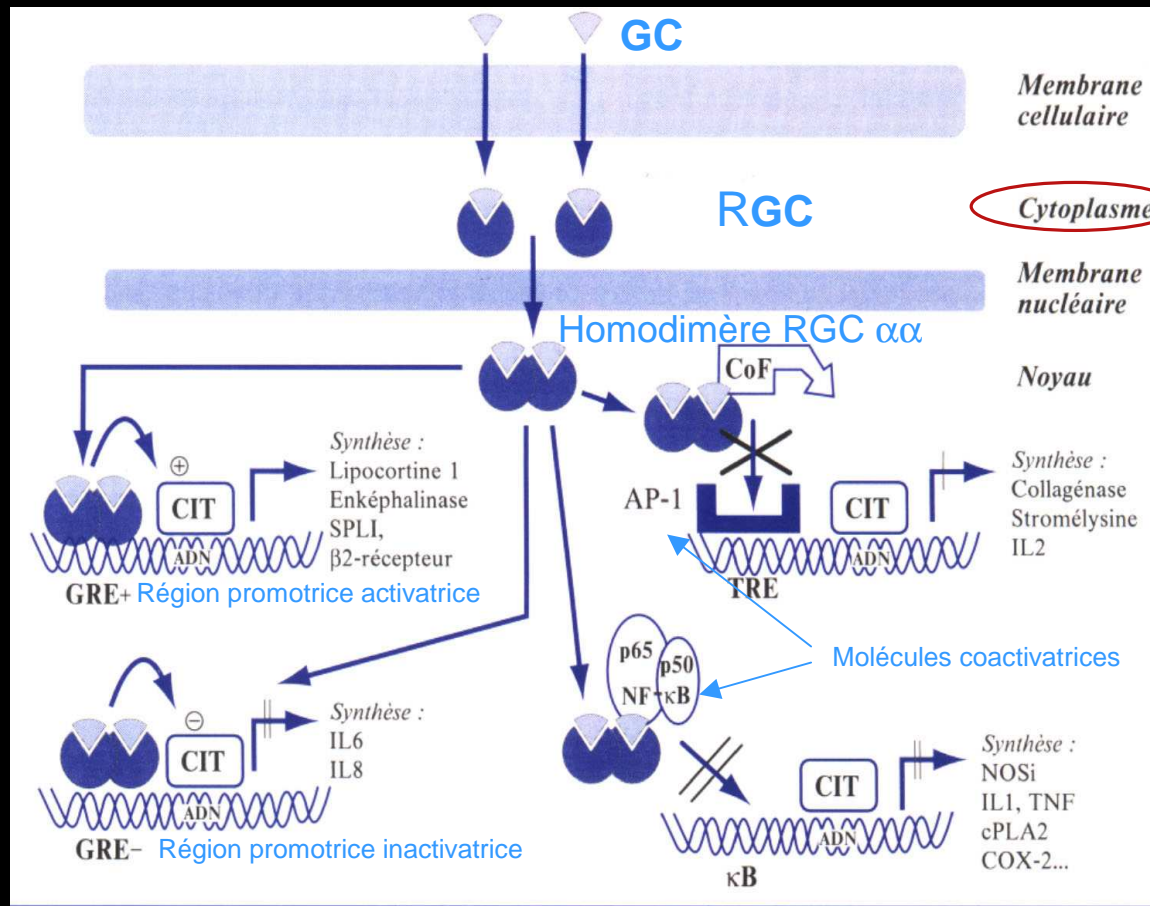
Diminution de l'efficacité des corticoïdes oraux : études cliniques

Chaudhuri, Am j Respir Crit Care Med 2003



Métabolisme des corticoïdes

Devilier, lettre du pharmacologue 1998



activation / répression directes

répression indirecte

RGC deux isoformes :
≠ COOH terminale

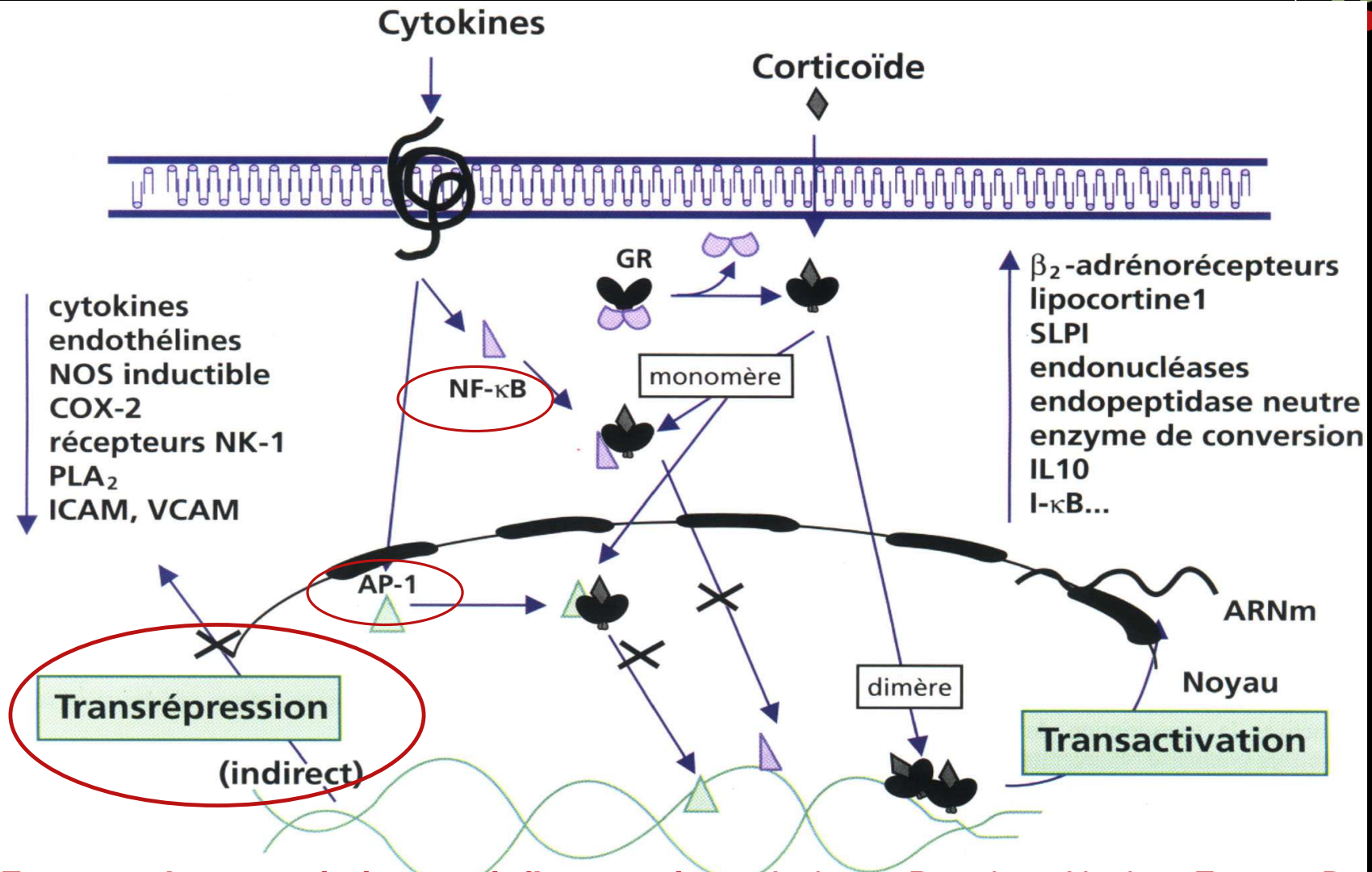
α active intracytoplasmique
β inactive intranucléaire

Liaison aux sites promoteurs
des gènes cibles



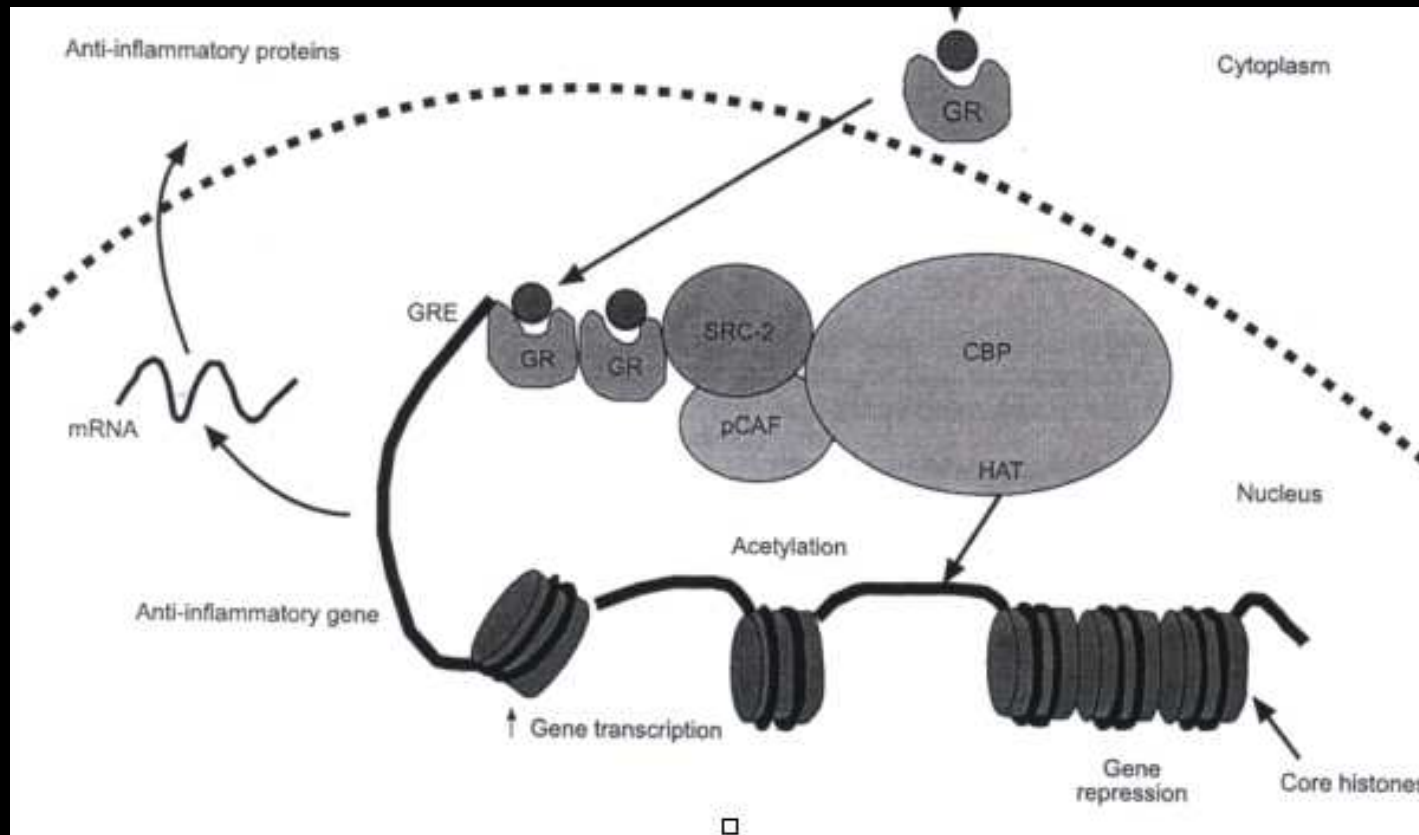
Transcription des gènes

Métabolisme des corticoïdes



Facteurs de transcription pro-inflammatoires : Activator Protein 1, Nuclear Factor-κB

Métabolisme des corticoïdes



Histone déacétylase HDAC 2

Mécanismes de la corticorésistance de l'asthmatique fumeur



- Altération de la pharmacocinétique
- Modification du profil inflammatoire bronchique
 - Cellulaire (PNN, LNK, Macrophage) Chalmers Chest 2001
 - Médiateurs IL4, IL8 et TNF α \nearrow ; IL10 \searrow Byron Clin Exp Immunol 1994
- Diminution des récepteurs B2-adrénergiques et altération de la capacité de liaison aux ligands spécifiques
 - ➔ Perte de l'effet potentialisateur (\nearrow translocation nucléaire)
Laustiola Circulation 1988

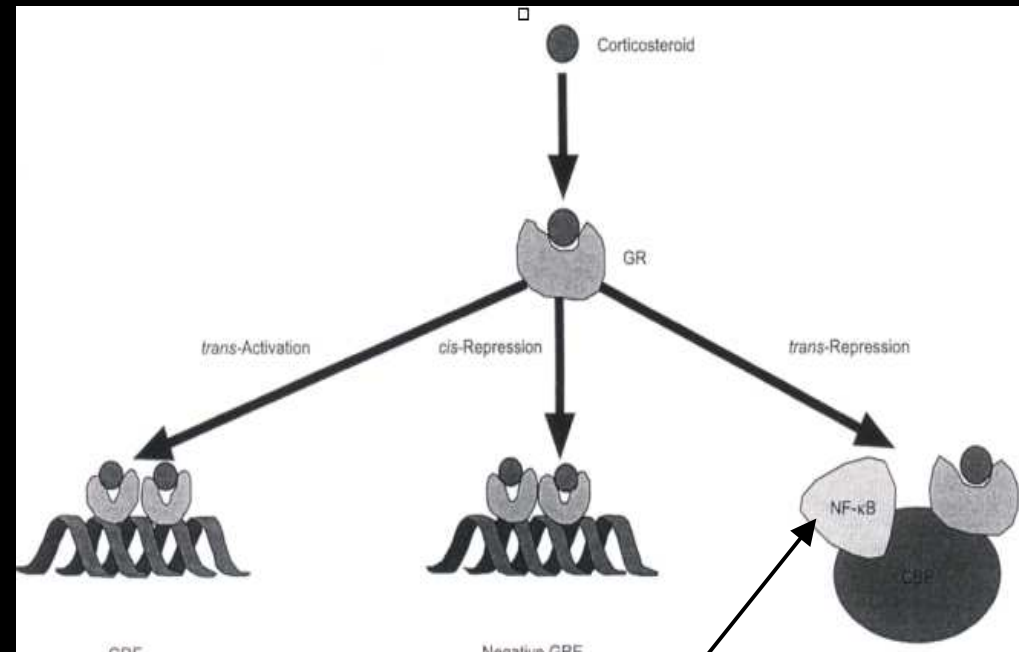
Mécanismes de la corticorésistance de l'asthmatique fumeur



Réduction affinité du CG-R
NO Barnes Eur Respir J 2002

Diminution du rapport α/B C-GR
IL4, IL8, TNF α
Lewington JACI 2004; Leung J Exp Med 1997

Altération de la fonction histone déacétylase
(HDAC2) des co-facteurs
Stress oxydatif : nitratation ou phosphorylation



Activation des facteurs
de transcription pro-
inflammatoire (IL8)
Wang J Immunol 2003

Alternatives thérapeutiques

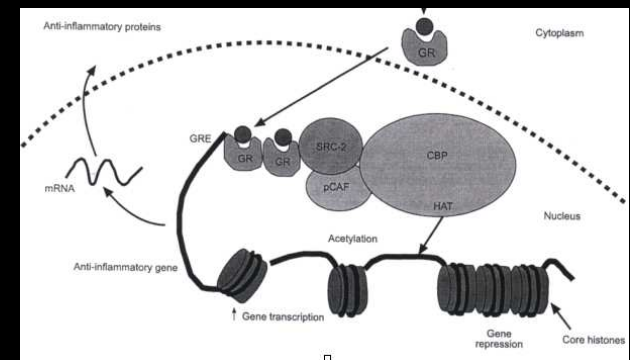


- **Sevrage tabagique**
- Théophylline
 - In vitro : ↗ activité HDAC2 Ito Am j Respir Crit Care Med 2002; Cosio J Exp Med 2004
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase (cilomilast, roflumilast)
- Anti-histaminique H1
 - ↘ activité NF κ B Leurs Clin Exp 2002

Alternatives thérapeutiques



- Antagonistes des leucotriènes
 - Inhibition des médiateurs inflammatoires issus du métabolisme de l'acide arachidonique
- B2-adrénergiques LDA
 - ↗ activité HDAC2 Calverley Lancet 2003



Alternatives thérapeutiques



- Les agents anti-oxydants

- N-acétyl cystéine Cuzzocrea CurrMed Chem 2004

- Inhibiteurs de la NO-synthétase Hansel FASEB J 2003



Conclusions

- Prévalence du tabagisme actif chez les asthmatiques : 17-35%
- Fumée de tabac altère l'efficacité du traitement de référence de l'asthme persistant
 - Mécanismes variés
 - Mécanismes incomplètement élucidés
- Alternatives thérapeutiques : études cliniques nécessaires

Conclusions

