

**RÉSUMÉ :** Environ 40% de la population asthmatique est constituée par des sujets fumeurs ou ancien fumeurs. Cette population, exclue systématiquement des études, a été négligée jusqu'il y a peu. Les asthmatiques fumeurs méritent une attention toute particulière.

En effet, les caractéristiques mêmes de cet asthme diffèrent de celles de l'asthme du non-fumeur. Le substrat inflammatoire semble bien différent, tant au niveau des cellules présentes dans les voies aériennes que des médiateurs de l'inflammation mis en jeu. L'asthme du fumeur est également plus sévère que celui du non-fumeur au niveau symptomatique et fonctionnel. Cette sévérité est, en partie, liée à la résistance aux corticoïdes inhalés observée chez les fumeurs asthmatiques. Ceci rend nécessaire l'évaluation de nouveaux traitements, mais souligne aussi, toute l'importance du sevrage tabagique chez les asthmatiques.

**MOTS-CLÉS :** *Asthme - Tabagisme - Résistance au corticoïdes*

## INTRODUCTION

Le tabac est reconnu depuis de nombreuses années comme étant un facteur de risque majeur tant au niveau respiratoire que cardio-vasculaire. Sa consommation est associée à une morbidité et une mortalité accrues. Le tabagisme est, en effet, étroitement lié au développement de la pathologie coronarienne et vasculaire en général, du cancer bronchique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

L'asthme est, quant à lui, une des pathologies chroniques respiratoires les plus fréquentes, affectant entre 5 à 10 % de la population dans les pays occidentaux. En dépit de leur nombre important, les sujets asthmatiques fumeurs ont longtemps été systématiquement exclus des études réalisées sur cette pathologie. Récemment pourtant, il a été démontré que l'asthme chez le fumeur était à considérer comme une pathologie à part entière, avec un substrat inflammatoire, une symptomatologie et une réponse au traitement susceptibles de différer considérablement de l'asthme "classique".

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Le monde compte à ce jour 1,25 billions de fumeurs, dont les deux tiers résident dans les pays développés. En Europe, une personne sur quatre environ fume de manière régulière (de 18 à 38%). Cette proportion a tendance à encore s'accroître dans certains groupes de la popula-

## ASTHMA AND TOBACCO

**SUMMARY :** Roughly 40% of asthmatics are or have been smokers. These smoking asthmatics have been largely overlooked in the past. Tobacco is today considered as a risk factor for asthma and it seems that smoking asthmatics exhibit a different phenotype as compared to non smoking asthmatics. The inflammatory substrate differs widely, not only with respect to the type of cells present in the airways, but also with respect to the mediators brought into play.

On the clinical point of view the asthma of smokers is also more severe than in non smokers, both at the symptomatic and the functional level. The asthma severity in smokers is partly linked to a resistance to inhaled corticoids, the cornerstone of maintenance treatment in asthma. This makes urgent to assess alternative treatment to inhaled corticoids for this asthma phenotype, but also emphasizes the need to support smoking cessation in asthmatics.

**KEYWORDS :** *Asthma - Tobacco - Corticoids resistance*

tion, particulièrement chez les individus jeunes de sexe féminin (1).

Chez les personnes asthmatiques, la prévalence du tabagisme est assez semblable à celle de la population générale. Aux Etats-Unis, 17 à 35% des asthmatiques fument de manière régulière. Si on inclut les anciens fumeurs, ce taux monte jusqu'à 43% (2). En Europe, des données finlandaises indiquent que la proportion d'asthmatiques fumeurs est similaire à celle enregistrée dans la population générale, c'est-à-dire voisine de 20 à 25% (3). Au vu de ces chiffres, il est évidemment essentiel d'investiguer davantage les caractéristiques propres à cette population d'asthmatiques fumeurs.

## ASTHME ET BPCO

Sachant que le tabac est le facteur de risque majeur de la BPCO il convient, avant tout, de bien distinguer l'asthme de cette pathologie. En effet, les patients asthmatiques fumeurs sont encore trop souvent rangés dans cette dernière catégorie, alors que le traitement et la prise en charge de ces deux entités diffèrent considérablement (4).

Le profil inflammatoire est ainsi tout à fait différent. On retrouve classiquement une prédominance des éosinophiles et des lymphocytes CD4+ dans les voies aériennes des sujets asthmatiques, alors que les neutrophiles et les lymphocytes CD8+ prédominent chez les BPCO (5).

Au plan histopathologique, l'obstruction des voies aériennes est liée, dans l'asthme, à l'infiltration de la paroi bronchique par des cellules

(1) Etudiante 4ème doctorat

(2) Pneumologue, Centre Hospitalier Hutois

(3) Professeur de Pneumologie, Chef de service, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, Liège

inflammatoires, une vasodilatation, la formation de mucus et d'exsudat et l'hypertrophie du muscle lisse. On observe aussi une érosion de l'épithélium, associée à une augmentation de sa perméabilité.

Dans la BPCO, les lésions structurelles sont tout autres. L'obstruction est liée au remodelage complet de la paroi bronchique, conduisant progressivement à la fibrose, essentiellement des petites bronchioles et à leur sténose. Au niveau de l'épithélium, on observe une métaplasie épidermoïde que l'on ne retrouve pas dans l'asthme.

Sur le plan fonctionnel, l'asthme est caractérisé par un syndrome obstructif réversible spontanément ou sous traitement, et par une hyperréactivité bronchique non spécifique.

Chez les patients atteints de BPCO, l'obstruction est en bonne partie irréversible, répondant peu aux bronchodilatateurs. L'hyperréactivité bronchique peut aussi être présente chez le BPCO, mais à un niveau moindre que chez l'asthmatique (5). Par ailleurs, contrairement à ce que l'on observe dans l'asthme, l'hyperréactivité bronchique du BPCO se limite généralement aux stimuli directs, tels que la méthacholine ou l'histamine, et est fortement liée au calibre bronchique de base (6). Elle est absente à l'égard de l'hyperventilation isocapnique (7) et variable à l'égard d'un stimulus indirect comme l'adenosine (8).

## TABAC ET DÉVELOPPEMENT DE L'ASTHME

Il faut d'abord remarquer que l'asthme peut très bien précéder l'initiation tabagique et, dans ce cas, la consommation tabagique rend l'asthme plus symptomatique. Lorsque l'asthme apparaît après le début du tabagisme, la question se pose de savoir si le tabagisme a contribué à l'éclosion de l'asthme. Différentes études ont été menées pour évaluer le risque de développement de l'asthme chez les fumeurs actifs, mais jusqu'ici les résultats semblaient assez contradictoires, même si la majorité des travaux va dans le sens d'un rôle favorisant du tabac dans le développement de l'asthme (1,2).

Récemment, Piipari R. et al. (1) ont démontré ce lien de manière significative. L'intérêt de leur étude réside dans le grand nombre de sujets étudiés et dans la définition précise et rigoureuse de l'asthme. Leurs résultats indiquent un risque plus élevé de développement d'asthme à l'âge adulte chez les fumeurs et les anciens fumeurs. Ce risque semble particulièrement accru chez les patients atopiques et les femmes. Le risque augmente aussi du fumeur occasionnel au

fumeur moyen (1-14 cigarettes/jour), mais paradoxalement diminue chez les gros fumeurs (>14 cigarettes/jour). Le risque particulièrement accru chez les atopiques suggère une synergie entre allergie et tabac dans le développement du phénotype asthmatique. La sensibilité accrue des femmes serait peut-être liée à une dépendance plus importante vis-à-vis du tabac, et donc, à une difficulté d'arrêter de fumer lors de l'apparition des premiers symptômes (1). Selon Godtfresten et al., la période qui suit le sevrage tabagique serait particulièrement à risque pour développer un asthme. Peut-être ce phénomène est-il associé à un déséquilibre immunologique transitoire à l'arrêt du tabac, qui favoriserait l'expression du phénotype asthmatique. Tout cela reste du domaine de l'hypothèse (9).

## SÉVÉRITÉ DE L'ASTHME

L'asthme du fumeur est clairement associé à une morbidité et une mortalité plus élevées que chez le non-fumeur (3,10). Les symptômes sont plus marqués comme le reflètent des scores de sévérité plus élevés. Les débits expiratoires sont abaissés, conséquence d'un déclin accéléré du VEMS au cours du temps (11). Ces patients ont généralement recours à un traitement plus lourd reposant sur des combinaisons médicamenteuses et des doses accrues. Les crises nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs, voire l'intubation, sont plus fréquentes (2,9,12,13). Chez les asthmatiques fumeurs, l'hyperréactivité bronchique est souvent sévère (4), ainsi que la fréquence de l'hyperinflation pulmonaire ou de l'emphysème (9,14).

## INFLAMMATION BRONCHIQUE

### 1) L'ASTHME DU NON-FUMEUR

L'asthme est associé à une inflammation chronique des bronches. Il est caractérisé par une infiltration des parois bronchiques par des éosinophiles et des lymphocytes T CD4. Les mastocytes de la muqueuse et de l'épithélium sont activés. Cette inflammation est orchestrée par des cytokines de type Th2, telles que l'interleukine -4 et l'interleukine -5, et par une série de chémokines parmi lesquelles l'éotaxine joue sans doute un rôle prépondérant (15). L'inflammation éosinophilique est aussi souvent visible dans le sang périphérique.

### 2) L'ASTHME DU FUMEUR

La fumée de cigarette est constituée de plus de 4000 éléments irritants (1). De par ses carac-

téristiques, le tabac modifie profondément les caractéristiques de l'inflammation retrouvée chez l'asthmatique. Le tableau I reprend les principales variantes inflammatoires retrouvées dans l'asthme du fumeur par rapport au non-fumeur.

Au niveau du sang périphérique, on remarque pour des raisons encore inconnues, un taux diminué d'éosinophiles chez les asthmatiques fumeurs par rapport aux non fumeurs (13).

Au niveau bronchique, il s'agit d'une inflammation à prédominance neutrophilique alors que, chez l'asthmatique non-fumeur, il s'agit essentiellement d'un infiltrat à éosinophiles. Cette constatation est basée sur l'analyse d'échantillons recueillis à partir de lavages broncho-alvéolaires et d'expectorations induites (2). Il faut savoir que les fumeurs non-asthmatiques ont aussi tendance à présenter cette prédominance neutrophilique au niveau bronchique, mais de manière moins importante, ce qui incrimine directement le tabac dans ce phénomène (16). Chez les asthmatiques non-fumeurs, l'hyperneutrophilie des voies aériennes est l'apanage des asthmes sévères. Chez le fumeur asthmatique, l'augmentation des neutrophiles se retrouve déjà pour les asthmes légers à modérés et l'importance de cette neutrophilie est directement corrélée à l'importance de perte de fonction pulmonaire et à la sévérité des symptômes (17).

Non seulement le tabac favorise l'hyperneutrophilie, mais il modifie également la population lymphocytaire. Les lymphocytes T CD8, dont on connaît les propriétés cytotoxiques, sont retrouvés à des taux accrus par rapport aux asthmatiques non-fumeurs (2).

Reflétant les modifications du profil cellulaire, les médiateurs inflammatoires intervenant dans la pathologie asthmatique sont également modifiés par l'action du tabac. L'interleukine-8

(IL-8) est un médiateur ayant une activité chimiotactique sur les neutrophiles. Elle est aussi incriminée dans le développement de la BPCO chez les fumeurs (18). Cette interleukine est accrue chez les fumeurs asthmatiques et son taux est directement corrélé à l'importance de la neutrophilie et au déficit des débits expiratoires (17).

De la même façon, les taux de leucotriènes B<sub>4</sub>, un autre agent chimiotactique pour les neutrophiles, sont augmentés dans les expectorations des asthmatiques fumeurs (12). Par contre, l'interleukine-18, une cytokine favorisant le profil Th1, se retrouve à des taux nettement diminués dans les expectorations induites des sujets fumeurs asthmatiques (15).

## LIMITE DU TRAITEMENT PAR CORTICOÏDES INHALÉS

### 1) MÉCANISME D'ACTION

Les corticoïdes agissent de multiples façons afin de supprimer l'inflammation.

Au niveau cellulaire, ils diminuent le nombre de lymphocytes T, d'éosinophiles et de mastocytes présents dans les bronches. Ils inhibent le recrutement de ces cellules en empêchant la production de substances chémo-attractantes et de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium. De plus, ils sont de puissants activateurs de l'apoptose des éosinophiles (19).

Les corticoïdes diffusent à travers la membrane cytoplasmique de la cellule cible, et vont se lier à leur récepteur. On connaît deux types de récepteurs. Les récepteurs  $\alpha$  lient les corticoïdes et sont activés par ceux-ci, ce qui n'est pas le cas des récepteurs  $\beta$ .

Le complexe corticoïde-récepteur est ensuite rapidement conduit dans le noyau, où il se lie à l'ADN, au niveau de séquences spécifiques des régions promotrices de «steroid-responsive genes» (GRE). Par cette interaction, les corticoïdes augmentent l'expression de gènes codant pour des cytokines anti-inflammatoires. Ce mode d'action n'est pas le plus important, les doses nécessaires à son déroulement étant particulièrement élevées. L'effet principal résulte en fait de l'inhibition de la synthèse de nombreux médiateurs pro-inflammatoires.

Dans le cadre du développement d'une réaction inflammatoire, l'expression accrue de médiateurs est intimement liée à l'acétylation de protéines associée à l'ADN, les histones. Les facteurs de transcriptions, tel que NF $\kappa$ B, se lient au co-activateur de l'histone-acétyltransférase et

TABLEAU I : PROFIL INFLAMMATOIRE DANS LES VOIES AÉRIENNES DES ASTHMATIQUES FUMEURS

|                                                                 |          |
|-----------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Eléments cellulaires</b>                                     |          |
| Cellularité globale                                             | Accrue   |
| Lymphocytes T CD8+                                              | Accrus   |
| Macrophages                                                     | Accrus   |
| Neutrophiles                                                    | Accrus   |
| Eosinophiles                                                    | Diminués |
| <b>Médiateurs inflammatoires</b>                                |          |
| IL-8, IL-10 et IL-4                                             | Accrues  |
| IL-18                                                           | Diminuée |
| TNF- $\alpha$                                                   | Accru    |
| <b>Facteurs intra-cellulaires de résistance aux corticoïdes</b> |          |
| Ratio GR $\alpha$ /GR $\beta$                                   | Diminué  |
| Activité histone déacétylase                                    | Diminuée |

l'activent. Ceci provoque l'acétylation des molécules d'histone qui permet l'expression des gènes codant pour des médiateurs pro-inflammatoires. Les corticoïdes s'opposent à ces événements en recrutant et activant des protéines appelées histone-déacétylases, ce qui diminue le nombre d'histones acétylées et, donc, la transcription de séquences d'ADN codant pour des gènes inflammatoires (figure 1) (20,21).

## 2) CORTICORÉSISTANCE CHEZ L'ASTHMATIQUE FUMEUR

Les corticoïdes inhalés représentent actuellement le traitement le plus efficace pour contrôler l'asthme. Cette situation diffère de celle retrouvée chez les patients atteints de BPCO où ce traitement ne permet pas d'enrayer le déclin de la fonction respiratoire (21). En 2002, Chalmers et al. réalisent la première étude prospective, contrôlée et randomisée comparant l'action de corticoïdes à doses élevées (fluticasone 1000mg/jour pendant trois semaines) chez les asthmatiques fumeurs et non-fumeurs. Les résultats sont spectaculaires. La fonction pulmonaire, évaluée par la mesure du DEP (débit expiratoire de pointe) et du VEMS (volume expiré maximal par seconde), est nettement améliorée par la fluticasone chez les non-fumeurs mais pas chez les fumeurs (22).

En 2003, une autre étude, publiée par Chaudhuri et al. (23), compare la situation chez les fumeurs, non-fumeurs et anciens fumeurs. Le VEMS et le DEP sont considérablement améliorés par le traitement par corticoïdes oraux chez les non-fumeurs. Par contre, chez les fumeurs, on ne dénote pas de variation significative. On retrouve chez les anciens fumeurs un effet intermédiaire, avec amélioration du DEP, mais pas du VEMS. L'évolution des symptômes respiratoires corrobore celle de la fonction respiratoire. Les résultats obtenus chez les anciens fumeurs invitent à penser que la corticorésistance serait réversible après arrêt du tabac (23,24).

Toutefois, comme l'ont montré Tomlinson et al., il semble qu'un traitement plus long par corticoïdes inhalés parvient à améliorer quelque peu les symptômes et la fonction respiratoire des asthmatiques fumeurs, et donc, à lever du moins partiellement cette résistance (25). En effet dans cette dernière étude, les patients ont été traités pendant douze semaines par béclo méthasone 2000µg/j, *versus* trois semaines de traitement dans l'article de Chalmers et al. (22).

Bien que généralement améliorés, tous les asthmatiques non fumeurs ne réagissent pas de la même manière au traitement par corticoïdes inhalés. Une neutrophilie élevée retrouvée dans l'expectoration induite a été incriminée comme

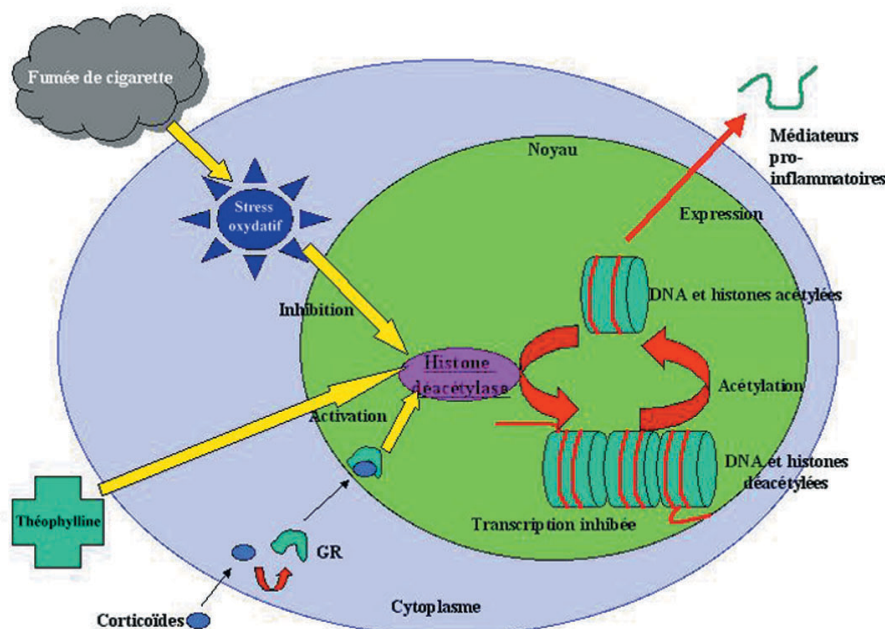


Figure 1 : L'histone-déacétylase au centre de l'action des corticoïdes et de la corticorésistance induite par le tabac.

Les histones, protéines intimement liées à l'ADN, doivent être acétylées pour que celui-ci puisse être transcrit, et donc que des médiateurs inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$  ou l'IL-8 puissent être exprimés. Les corticoïdes agissent en activant l'histone-déacétylase, ce qui provoque la déacétylation des protéines d'histones, et, donc, l'inhibition de la transcription.

La théophylline active également l'histone-déacétylase. Par contre, le tabac, probablement via l'augmentation du stress oxydatif intra-cellulaire, inhibe l'histone-déacétylase, et va donc à l'encontre de l'action des corticoïdes.

facteur de résistance (26). Toutefois, il faut savoir que la neutrophilie n'a pas tendance à disparaître à l'arrêt du tabac alors qu'une réponse aux corticoïdes réapparaît. Dès lors, l'hyperneutrophilie n'explique pas complètement le phénomène de corticorésistance chez les asthmatiques fumeurs (26).

Il a été démontré que l'activité de l'histone-déacétylase était nettement diminuée au niveau des macrophages alvéolaires des fumeurs, ce qui a pour conséquence l'augmentation de la production de médiateurs de l'inflammation comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-8. Une hypothèse a alors été formulée. Le stress oxydatif induit par le tabac diminuerait l'activité de l'histone-déacétylase, phénomène démontré *in vitro* sur des cellules épithéliales bronchiques obtenues chez des volontaires sains (21). Cette diminution de l'activité des histone-déacétylase empêcherait les corticoïdes d'agir avec efficacité.

Une modification de la répartition des récepteurs aux corticoïdes (GCR pour glucocorticoid receptor) pourrait également être incriminée dans le mécanisme de résistance. Rappelons qu'il en existe deux isoformes,  $\alpha$  et  $\beta$ , la première étant active et la deuxième inactive. Il avait déjà été prouvé que le TNF- $\alpha$  avait tendance à augmenter la proportion de récepteurs  $\beta$  par rapport aux  $\alpha$  (27). Plus récemment, le rôle du tabac a été mis en avant. Il semble que l'exposition à la fumée de cigarette diminue effectivement le rapport GCR $\alpha$ /GCR $\beta$  chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (28).

La figure 1 schématise le mécanisme d'action des corticoïdes via l'histone déacétylase, la corticorésistance chez le fumeur, ainsi que le rôle de la théophylline.

### 3) ALTERNATIVES AUX CORTICOÏDES

Les corticoïdes utilisés en association avec d'autres molécules peuvent voir leurs effets potentialisés. La théophylline, par exemple, augmente l'activité de l'histone déacétylase. De cette manière elle agit en synergie avec les corticoïdes, ce qui permet de réduire les doses de ceux-ci en augmentant leur efficacité (2,29).

Les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiésterase-4, comme le cilomilast, ont également une activité anti-inflammatoire. Dans le traitement de la BPCO, ils ont une action inhibitrice au niveau des neutrophiles, ce qui pourrait être utile dans l'asthme du fumeur (3).

L'activité des antagonistes aux récepteurs des leucotriènes mériterait d'être évaluée chez le patient fumeur (30).

Par ailleurs, les antagonistes de l'IL-2 et de l'IFN- $\alpha$  ont montré une activité intéressante dans des situations de corticorésistance (31). Il serait intéressant de pouvoir évaluer leur efficacité chez les asthmatiques tabagiques.

## CONCLUSION

La situation de l'asthmatique fumeur diffère fortement de celle du non fumeur, tant au niveau des mécanismes impliqués, que des symptômes et du traitement.

Les inconnues du problème restant nombreuses, les perspectives de recherche pour le futur sont multiples. La compréhension des mécanismes exacts impliqués dans le développement de l'asthme chez les fumeurs, et des caractéristiques de l'inflammation bronchique permettra éventuellement des avancées thérapeutiques. Le phénomène de résistance aux corticoïdes devra également être étudié plus avant, afin de, peut-être, y apporter des solutions ciblées. La recherche de nouvelles alternatives aux corticoïdes inhalés paraît nécessaire.

Toutefois, il semble évident que l'arrêt du tabac est la meilleure prévention de l'aggravation des symptômes et de l'escalade thérapeutique. Dans ce cadre, aider le patient asthmatique à se défaire de cette habitude doit devenir une priorité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Piipari R, Jaakola JJK, Jaakola N.— Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J*, 2004, **24**, 734-739.
2. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E.— Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*, 2004, **24**, 822-833.
3. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K et al.— Asthma programme in Finland : a community problem needs community solutions. *Thorax*, 2001, **56**, 806-814.
4. Sandström T, Lundbäck B.— Tobacco smoke: old foe more important for asthma than commonly appreciated? *Eur Respir J*, 2004, **24**, 720-721.
5. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al.— Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **167**, 418-424.
6. Louis R, Corhay JL, Bury T et al.— L'hyperréactivité bronchique non spécifique : Données épidémiologiques et signification clinique. *Rev med de Liège*, 1993, **58**, 213-219.
7. Ramdsdale EH, Roberts RS, Morris MM et al.— Differences in responsiveness to hyperventilation and methacholine in asthma and chronic bronchitis. *Thorax*, 1985, **40**, 422-426.
8. Oosterhoff Y, de Jong JW, Jansen MA et al.— Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chro-

- nic obstructive pulmonary disease is determined by smoking. *Am Rev Respir Dis*, 1993, **147**, 553-558.
9. Godtfredsen NS, Lange P, Prescott E et al.— Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. *Eur Respir J*, 2001, **18**, 549-554.
  10. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP et al.— Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J*, 2000, **15**, 470-477.
  11. James AL, Palmer LJ, Kicic E 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**, 109-114.
  12. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y et al.— Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004, **34**, 59-64.
  13. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E.— Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy*, 2003, **33**, 1471-1475.
  14. Willemse BW, Postma DS, Timens W et al.— The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J*, 2004, **23**, 464-476.
  15. McKay A, Komai-Koma M, MacLeod KJ, et al.— Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers. *Clin Exp Allergy*, 2004, **34**, 904-910.
  16. Keatings VM et al.— Differences in Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **153**, 530-534.
  17. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L et al.— Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest*, 2001, **120**, 1917-1922.
  18. McCrea KA, Ensor JE, Nall K et al.— Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, **150**, 696-703.
  19. Wooley KR et al.— Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **154**, 237-243.
  20. Barnes PJ, Adcock IM.— How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med*, 2003, **139**, 359-370.
  21. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM.— Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *The Lancet*, 2004, **363**, 731-733.
  22. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA et al.— Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, 2002, **57**, 226-230.
  23. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD et al.— Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroid in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **168**, 1308-1311.
  24. Bel EH.— A neglected cause of glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Crit Care Med*, 2003, **168**, 1265-1266.
  25. Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R et al.— Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*, 2005, **60**, 282-287.
  26. Green RH, Brightling CE, Woltmann G et al.— Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 2002, **57**, 875-879.
  27. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM et al.— Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative  $\beta$  isoform: A mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *PNAS*, 2001, **98**, 6865-6870.
  28. Livingston E, Darroch CE, Chaudhuri R et al.— Glucocorticoid receptor  $\alpha/\beta$  ratio in blood mononuclear cells is reduced in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, **114**, 1475-1478.
  29. Ito K, Lim S, Caramori G et al.— A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *PNAS*, 2002, **99**, 8921-8926.
  30. Jayaram L, Pizzichini E, Lemi re C et al.— Steroid naive eosinophilic asthma : anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. *Thorax*, 2005, **60**, 100-105.
  31. Simon HU, Seelbach H, Ehmann R et al.— Clinical and immunological effects of low-dose IFN- $\alpha$  treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. *Allergy*, 2003, **58**, 1250-1255.

Les demandes de tirés   part sont   adresser au Prof. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège