

Bull. Acad. Vét. de France, 1988, 61, 53-68

Maladies respiratoires chroniques et tabagisme

par C. VOISIN* et J.M. DEGREEF*

RÉSUMÉ

Les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (B.P.C.O.), qui associent bronchite chronique et emphysème, constituent un important problème de santé publique, à l'origine duquel le tabagisme joue un rôle capital. De nombreuses enquêtes cliniques et épidémiologiques ont montré qu'il existait une relation étroite entre ces maladies et le nombre de cigarettes fumées, la précocité du tabagisme et la façon d'inhaler la fumée. De plus, l'inhalation passive de fumée de tabac est susceptible d'altérer la fonction respiratoire chez l'enfant et l'adolescent, notamment chez les asthmatiques.

L'expérimentation animale a montré que la fumée provoquait une inflammation de la muqueuse bronchique, avec paralysie ciliaire et hyper-sécrétion muqueuse, favorisant la colonisation bactérienne locale et la survenue d'infections bronchiques. Au niveau du poumon profond, les macrophages alvéolaires présentent des altérations de leurs activités sécrétoires, avec notamment libération accrue de radicaux libres de l'oxygène, activité chimiotactique des neutrophiles, et production d'enzymes protéolytiques. Cela mène à un déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases, et entraîne une destruction des parois alvéolaires caractéristiques de l'emphysème. De nouvelles recherches sont indispensables pour préciser les effets des composants de la fumée de tabac sur l'appareil respiratoire, et pour mettre au point de nouvelles tactiques de prévention.

SUMMARY

CHRONIC RESPIRATORY DISEASES RELATED TO TABAGISM

Chronic obstructive lung diseases (COPD) —including chronic bronchitis and emphysema— are an important and increasing public health problem, in which cigarette smoking has been identified as the main responsible factor. Clinical and epidemiological investigations have indicated a strong dose-response relation between COPD and the number of cigarettes smoked per day, the earliness of smoking initiation and the depth of smoke inhalation. In addition, passive inhalation of tobacco smoke may have adverse effects on the respiratory function in children and adolescents, particularly in asthmatics.

Experimental studies have demonstrated that tobacco smoke induced inflammatory changes in bronchial mucosa, with ciliary dysfunction and

* Institut Pasteur et Hôpital Calmette - 59000 Lille.

excessive mucus secretion, favouring bacterial colonization and bronchial infection. In the lower respiratory tract of smokers, alveolar macrophages demonstrate many metabolic and functional alterations, with increase in superoxide anion production, neutrophil chemotactic activity and protease secretion, leading to an imbalance between proteases, especially elastase, and alpha 1 protease inhibitor. These changes in alveolar macrophage activities result in alveolar wall damage and enlargement of the distal air spaces. Further research is needed to identify the effects of tobacco smoke components on the respiratory tract, and to evaluate preventive approaches.

Moins spectaculaires et moins redoutées que les cancers broncho-pulmonaires, les maladies respiratoires chroniques dites « non spécifiques » — la bronchite chronique et l'emphysème — génératrices d'insuffisance respiratoire, n'en constituent pas moins l'un des grands problèmes de santé publique de cette fin du XX^e siècle dans les pays industrialisés. Elles sont la conséquence des agressions multiples que l'appareil respiratoire subit tout au long de l'existence : pollution atmosphérique générale, fumées, vapeurs et gaz toxiques inhalés sur les lieux de travail, aérocontaminants présents dans les locaux d'habitation et, trop souvent associée aux autres, la fumée de tabac.

L'objectif de cet article est de situer par l'approche épidémiologique et physiopathologique, la responsabilité du tabagisme à leur origine.

I. — APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE

On rassemble sous le vocable de maladies respiratoires chroniques non spécifiques, deux séries de manifestations pathologiques [1] :

— la bronchite chronique, caractérisée par une hypersécrétion muqueuse habituelle, associée à une fragilité aux infections et parfois à une hyperréactivité de type spastique : ces éléments contribuent à gêner la circulation de l'air au niveau du tractus respiratoire, réalisant un syndrome « obstructif » de sévérité et de réversibilité variables :

— l'emphysème est une lésion anatomique du tissu pulmonaire, caractérisée par une distension des espaces aériens distaux, avec destruction des cloisons interalvéolaires, diminuant la surface d'échange air-sang par réduction du lit capillaire pulmonaire.

En pratique clinique, bronchite chronique et emphysème sont fréquemment associés à des degrés variables, et regroupés sous le terme de broncho-pneumopathie chronique obstructive (B.P.C.O.), responsable d'une insuffisance respiratoire chronique progressive.

Les données dont nous disposons sur la mortalité et la morbidité de ces affections en situent l'importance dans les préoccupations sanitaires actuelles.

1.1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES EN FRANCE

1.1.1. *Mortalité par maladies respiratoires :*

La mortalité par bronchite chronique, qui s'était abaissée considérablement de 1925 à 1960, sous l'influence d'une meilleure maîtrise des complications infectieuses par l'antibiothérapie, a repris depuis une marche ascendante, plus rapide chez l'homme que chez la femme. Elle avait retrouvé en 1978, un niveau voisin de celui d'avant-guerre [2]. Cette progression se poursuit depuis comme l'objective le tableau 1

TABLEAU 1
EVOLUTION DES DECES PAR BRONCHITE CHRONIQUE
ET MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES DE 1979 A 1985
EN FRANCE

	1979	1982	1985
Nombre de	H 6612	H 7146	H 8294
décès global	F 3089	F 3364	F 4180
Incidence pour	H 25,2	H 27	H 30,8
100.000 H.	F 11,3	F 12,1	F 14,8

qui précise le nombre de décès par bronchite chronique et maladies pulmonaires obstructives relevés en France de 1979 à 1985 (source INSERM) : en 1985, sur 552 496 décès enregistrés dans le pays, 12 474 étaient rapportés à ces affections : l'incidence par 100 000 habitants est de 30,8 chez l'homme et de 14,8 chez la femme. Certaines régions paient un plus lourd tribut à ces maladies, en particulier le Nord-Pas-de-Calais, où l'indice de mortalité par B.P.C.O. est de 165 chez l'homme et de 123 chez la femme, pour une base 100 dans la France entière.

1.1.2. *Morbidité par affections respiratoires :*

Nos connaissances en ce domaine se fondent sur une approche statistique, basée sur le résultat d'enquêtes limitées à des collectivités exposées à des risques variables, ce qui explique d'assez larges divergences dans l'appréciation de la fréquence de la maladie. En France,

on estime à 2 000 000, le nombre de bronchitiques chroniques, la prévalence chez l'homme de plus de 40 ans se situant aux environs de 12 % dans une population soumise à dépistage systématique [3]. Mais il existe de très larges variations selon le sexe et l'âge, les pourcentages les plus élevés étant observés chez l'homme après la cinquantaine, dans les régions fortement industrialisées et dans les professions exposées à un risque particulier. Les indices de consommation médicale constituent une autre modalité d'approche : une enquête menée en 1980-1981 sur la morbidité en France montre que les maladies broncho-pulmonaires chroniques représentent 2,4 % des motifs de recours aux soins dans le sexe masculin et 1,4 % dans le sexe féminin. Dans la région du Nord, ces pourcentages sont respectivement de 6 % et de 2,2 %, s'élevant à 10,1 % de la pathologie masculine après 65 ans [5].

En fait, ces données couvrent des tableaux cliniques de gravité variable, qu'il est commode de classer en quatre stades (tab. 2) en fonction du retentissement fonctionnel respiratoire, et des conséquences médicales et socio-économiques qu'il entraîne [6]. Les progrès indiscutables accomplis dans la prise en charge thérapeutique des maladies les plus graves ont considérablement allongé leur espérance de vie, mais au prix des dépenses de santé sans cesse accrues. C'est ainsi que l'on compte actuellement près de 15 000 malades en assistance ventilatoire et/ou oxygénothérapie de longue durée à domicile [7] pris en charge, pour le plus grand nombre, par des associations régionales, elles-mêmes affiliées à l'Association nationale de traitement à domicile de l'insuffisance respiratoire (A.N.T.A.D.I.R.). La création de ces structures, dont l'objectif est de limiter les coûts tout en assurant la qualité de la prise en charge des malades et de la maintenance du matériel indispensable à l'assistance ventilatoire et à l'oxygénothérapie de longue durée, situe l'importance d'un problème qui connaît une expansion considérable.

On mesure, à ces données, le poids socio-économique de ces maladies, qui s'affirment d'année en année dans les pays industrialisés. Seule la mise en œuvre de mesures de prévention efficaces, apparaît capable d'en enrayer la progression inéluctable, ce qui suppose une identification préalable des facteurs responsables de leur développement.

1.2. PLACE DU TABAGISME A L'ORIGINE DES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

De très nombreuses enquêtes ont été menées, au cours des dernières années, pour situer le rôle du tabagisme à l'origine des B.P.C.O., les unes s'adressant aux fumeurs eux-mêmes, d'autres à leur entourage victime du tabagisme passif.

1.2.1. *Tabagisme actif :*

80 à 90 % des 60 000 décès par B.P.C.O. constatés en 1983 aux Etats-Unis sont attribués au tabagisme. Le taux de mortalité lié à ces affec-

TABEAU 2
STADES MEDICO-SOCIAUX
DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

	Manifestations cliniques	Coût médical	Conséquences socio-économiques
Stade I non perception	Toux et expectoration chroniques	Dépistage systématique Automédication	
Stade II Handicap débutant	Sensibilité aux infections Diminution des performances respiratoires non perçues spontanément, mais révélées par des explorations objectives	Dépistage systématique Recours occasionnel aux soins (antibiotiques, médicaments symptomatiques et aux investigations (radiographies, explorations fonctionnelles)	Absentéisme au travail
Stade III Handicap confirmé	Diminution des performances respiratoires perçues à l'effort	Recours fréquent aux soins non spécialisés (antibiotiques, médicaments symptomatiques) ou spécialisés (kinésithérapie, cures thermales) et aux investigations paracliniques	Déclassement professionnel ou mise en invalidité. Diminution des revenus Diminution de l'autonomie Retentissement psychologique individuel ou familial
Stade IV Invalidité respiratoire	Diminution majeure et permanente des performances respiratoires. Episodes de décompensation respiratoire	Recours permanent aux soins Recours fréquent aux investigations paracliniques (radiographies, explorations fonctionnelles et biologiques, ECG, etc...) Hospitalisations fréquentes en milieu spécialisé ou non Kinésithérapie, oxygénothérapie Assistance ventilatoire à domicile	Incapacité de travail Diminution des revenus Perte d'autonomie Retentissement psychologique individuel et familial Diminution de l'espérance de vie

tions est de 2,2 chez les non-fumeurs et de 24,7 chez les fumeurs consommant plus d'un paquet de cigarettes par jour [8].

Dans toutes les enquêtes sur la fréquence des bronchopathies chroniques où il a été tenu compte du tabagisme, on a constamment noté un pourcentage plus élevé de sujets atteints dans le groupe des fumeurs, à risques égaux d'exposition à la pollution générale ou professionnelle [9]. Ces faits sont valables chez l'homme aussi bien que chez la femme.

L'atteinte broncho-pulmonaire peut être détectée chez les fumeurs, par exploration de la fonction respiratoire, bien avant que n'apparaisse la symptomatologie clinique caractéristique. Il existe en outre une hyper-réactivité bronchique non spécifique et une sensibilité accrue aux infections, conséquence indirecte de l'hypersécrétion bronchique chronique et de la colonisation bactérienne qu'elle provoque.

Le risque de développer une bronchopathie chronique obstructive augmente avec la consommation quotidienne en cigarettes, la précocité du tabagisme et la manière de fumer, notamment la profondeur de l'inhalation. Ces notions ont été vérifiées chez les adolescents fumeurs, particulièrement chez les jeunes filles, qui apparaissent particulièrement sensibles [10].

En outre, lorsque l'on suit une cohorte de fumeurs [11] par explorations fonctionnelles itératives, on constate une décroissance annuelle du V.E.M.S. plus importante que chez les non-fumeurs, celle-ci s'avérant plus rapide encore lorsqu'existe une hyperréactivité à l'histamine [12].

Les progrès accomplis ces dix dernières années dans l'exploration de la fonction respiratoire, notamment l'étude du volume de fermeture et la courbe débit volume, montrent une incidence importante de la maladie des petites bronches chez les fumeurs asymptomatiques [13]. On explique ces perturbations par une inflammation péribronchique qui ne semble pas apparaître progressivement mais répond à la loi du tout ou rien pour un individu donné. Le sevrage entraîne un retour à la normale chez les fumeurs asymptomatiques [14],

Tout récemment, une étude de DOCKERY [15] a montré que pour un homme de taille moyenne, la perte irréversible en volume respiratoire maximum seconde (V.E.M.S.) pouvait être estimée à 7,4 ml par « paquet année fumé », à laquelle s'ajoute un déficit moyen global, réversible, d'environ 120 ml lié à l'irritation bronchique chronique due aux habitudes tabagiques. Ce qui revient à dire qu'un individu ayant commencé à fumer à l'âge de 20 ans un paquet de cigarettes par jour, aurait à l'âge de 60 ans, les possibilités ventilatoires d'un homme de 69,4 ans qui n'aurait jamais fumé.

1.2.2. *Tabagisme passif :*

Le tabagisme passif est défini par l'inhalation involontaire des produits de combustion du tabac, qu'il s'agisse de la fumée qui a transité

au niveau des poumons du fumeur actif, et y a déposé une partie de ses composants dangereux, ou qu'il s'agisse du courant dit « latéral » qui se dégage de la cigarette se consumant à l'air libre.

Un très important mouvement de recherche s'est développé en ce domaine au cours des dernières années [16], visant à préciser les conséquences respiratoires de l'exposition passive à la fumée de tabac en fonction de l'âge :

— chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 5 ans, on constate une augmentation significative des hospitalisations pour bronchite aiguë ou pneumopathies lorsque les parents sont fumeurs [17, 18, 19], l'importance de la symptomatologie étant corrélée avec le nombre de cigarettes consommées : dans une étude récente [LIARD, 20] portant sur 424 nourrissons, on notait 3 % de bronchiolites lorsqu'il n'y avait pas de fumeur à la maison, 10 % lorsque la quantité de cigarettes fumées quotidiennement était inférieure à 20, et 16 % lorsqu'elle était égale ou supérieure à 20 .

— chez l'enfant plus âgé et chez l'adolescent, il existe encore une relation entre tabagisme passif et fréquence des épisodes respiratoires aigus, toux, expectoration chronique, sifflements thoraciques, adénoïdectomie et amydalectomie [21]. Chez l'asthmatique, le tabagisme maternel augmente la sévérité des symptômes [22] et la fréquence des séjours en salle d'urgence [23]. L'arrêt du tabagisme passif améliore l'état respiratoire de l'enfant [24].

Sur le plan fonctionnel, on constate une réduction des débits respiratoires (D.E.M. 25-75) qui ne s'expliquerait pas par une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique, mais par un trouble de la croissance pulmonaire [25, 26]. La signification de ces anomalies sur l'avenir pulmonaire de l'enfant et de l'adolescent reste à préciser, mais apparaît a priori, lourde de conséquences.

— chez l'adulte exposé au tabagisme passif, il a également été observé une réduction significative des débits respiratoires chez les non-fumeurs exposés à un tabagisme passif [27, 28, 29], mais ces résultats sont controversés [30], les divergences de point de vue pouvant s'expliquer par l'intervention conjuguée d'autres facteurs d'environnement [31].

II. APPROCHE PYSIOPATHOLOGIQUE DE LA RESPONSABILITE DU TABAGISME A L'ORIGINE DES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Le rôle du tabagisme à l'origine des maladies respiratoires chroniques a été confirmé au cours des trois dernières décennies, par l'expérimentation animale et par l'identification des mécanismes cellulaires et

moléculaires qui interviennent dans leur génèse. La connaissance des modalités réactionnelles du tractus respiratoire à l'agression tabagique ne présente pas qu'un intérêt théorique : elle éclaire la symptomatologie rencontrée, contribue à expliquer les différences de réponse individuelle et constitue un guide indispensable à la recherche de méthodes de prévention efficace.

2.1. TABAGISME ET VOIES AÉRIENNES SOUS GLOTTIQUES

La trachée et les bronches constituent le point d'impact initial de la fumée de tabac sur l'appareil respiratoire. L'expérimentation animale et l'observation en clinique humaine ont analysé les modes de réponse de la muqueuse respiratoire à cette agression, et leur expression clinique.

2.1.1. *Effets de la fumée de tabac sur la muqueuse trachéo-bronchique :*

A court terme, la fumée de cigarette provoque, sur l'épithélium trachéal du lapin cultivé in vitro, une altération anatomique de l'équipement ciliaire, avec desquamation des cellules épithéliales [32]. Ces mêmes lésions s'observent « in vivo », avec comme conséquence, une inhibition de l'activité ciliaire, étudiée dès 1961 par GUILLERM [33], puis par de nombreux auteurs [34, 35]. En même temps se développe une réaction inflammatoire locale, avec hypersécrétion réactionnelle, qui contribue à perturber davantage encore la clairance muco-ciliaire. Ces perturbations sont réversibles lorsque cesse rapidement l'exposition à la fumée [36].

Mais si celle-ci persiste, on assiste à plus long terme au développement de lésions anatomiques de l'épithélium respiratoire caractérisées par une hyperplasie épithéliale avec diminution du nombre des cellules caliciformes. De plus, les glandes sous muqueuses se multiplient et s'hypertrophient, responsables de l'hypersécrétion chronique qui est la caractéristique fondamentale de la bronchite chronique. A un stade plus tardif, une métaplasie épithéliale de la muqueuse se développe. Ces aspects, observés chez l'animal, ont été retrouvés chez l'homme fumeur [37], débouchant finalement sur le tableau classique des bronchopathies chroniques non spécifiques, caractérisées par l'hypertrophie et hyperplasie des glandes sous muqueuses, s'étendant jusqu'aux bronches périphériques de petit calibre [38].

2.1.2. *Conséquences cliniques et physiopathologiques :*

L'hypersécrétion, associée au ralentissement de l'activité ciliaire directement lié à l'action directe de la fumée de tabac sur l'épithélium respiratoire, facilite la stagnation du mucus bronchique dans les voies aériennes, et favorise le développement d'infections bactériennes du tractus respiratoire [39]. La première étape est la colonisation bactérienne de la muqueuse trachéo-bronchique [40]. Ce fait peut demeurer

longtemps cliniquement latent, mais à l'occasion d'un épisode infectieux intercurrent — habituellement une infection virale — une prolifération bactérienne brutale survient, entraînant l'apparition d'une expectoration purulente caractéristique. Cette situation explique sans doute la fréquence accrue des infections respiratoires constatées chez les jeunes fumeurs [41, 42], chez qui le tabagisme apparaît le seul facteur de risque en cause. C'est également à cette colonisation bactérienne de la muqueuse respiratoire qu'est attribuée la fragilité aux infections nosocomiales des sujets à anesthésie générale [43], ce qui amène à recommander un arrêt des habitudes tabagiques dans les 15 jours qui précèdent une intervention chirurgicale. D'autres éléments contribuent sans doute à cette fragilité aux agressions bactériennes. Au premier chef, l'action toxique exercée à la fois par les condensats [44] et par la phase gazeuse [45] de la fumée de tabac sur les macrophages alvéolaires, démontrée « in vitro », entraîne une diminution non négligeable de la capacité de défense du tratus respiratoire vis-à-vis des infections par voie d'inhalation par inhibition de la défense phagocytaire non spécifique. Cette action cytotoxique s'explique dans une large mesure par l'intervention des radicaux libres contenus dans la fumée de tabac, que l'utilisation de substances antioxydantes, notamment la N-acétylcystéine, prévient dans une certaine mesure [45, 46]. Par ailleurs, il est établi que le tabagisme déprime les défenses immunitaires générales de l'organisme, altérant notamment les cellules lymphocytaires T, au niveau broncho-alvéolaire ([47]).

D'autre part, l'inflammation locale provoquée par l'action irritante de la fumée se traduit par une attraction au niveau de la muqueuse, de cellules inflammatoires de natures variées, en particulier de polynucléaires neutrophiles activés. Ces cellules libèrent divers médiateurs qui entretiennent et aggravent l'inflammation : radicaux libres de l'oxygène, leucotriènes C4 et D4 [48, 49], enzymes protéolytiques [50] qui favorisent à leur tour l'hypersécrétion bronchique et inhibent l'activité ciliaire, augmentant par-là même la stase endobronchique. Ainsi s'installe un véritable cercle vicieux qui contribue à entretenir la bronchite chronique et à diminuer le calibre des voies aériennes sous l'influence conjuguée de l'œdème de la muqueuse, de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et de la présence de sécrétions intra-canalaires. Lorsque ces mécanismes touchent les bronches périphériques de petit calibre, ils sont à l'origine d'un trouble ventilatoire obstructif sévère qui constitue l'une des caractéristiques essentielles de la bronchite chronique, et certainement le facteur pronostic le plus redoutable.

2.2. EFFETS DE LA FUMÉE DE TABAC SUR LE TISSU PULMONAIRE

La pratique du lavage broncho-alvéolaire a révélé l'existence, chez le fumeur, d'une réaction alvéolaire caractérisée par un afflux de cellules libres de type macrophagique [51]. L'analyse des activités de ces cellules a largement contribué à éclairer la physiopathologie des lésions emphysemateuses qui sont la rançon trop fréquente du tabagisme.

2.2.1. *Caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des macrophages alvéolaires du fumeur :*

Les macrophages alvéolaires des fumeurs, trois à quatre fois plus nombreux que chez les non-fumeurs, présentent des particularités morphologiques signalées dès 1970 par HARRIS [52] et 1971 par PRATT [53] : chargés de pigments bruns décelables en microscopie optique, ils présentent en microscopie électronique des inclusions intracellulaires denses, parfois pseudo-cristallines, et des signes d'activité phagocytaire et sécrétoire marqués, témoignant d'une association cellulaire.

Fonctionnellement, les activités métaboliques de ces cellules sont globalement stimulés [54]. Elles répondent mieux aux stimuli chimiotactiques que les macrophages des non-fumeurs, leurs capacités phagocytaires ne sont pas notablement modifiées, pas plus que leur pouvoir bactéricide ou fongicide. Des avis contradictoires ont été émis sur les perturbations de leur intervention dans la réponse immunitaire, qu'il s'agisse de l'information antigénique ou de la régulation des T lymphocytes [55]. Par contre, les biologistes s'accordent pour affirmer une diminution significative de la synthèse des métabolites de l'acide arachidonique par les macrophages de fumeurs.

En fait, trois séries d'activités retiendront notre attention pour le rôle qu'elles jouent dans la genèse des lésions emphysémateuses liées au tabagisme :

— l'augmentation de la libération spontanée de radicaux libres de l'oxygène [56], encore plus marquée après exposition récente à la fumée de tabac [57] ;

— une stimulation des activités enzymatiques, de type glycolytique et surtout élastolytique [58, 59, 60, 61] ;

— une activité chimiotactique vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles qui rend compte de l'accumulation de ces cellules au sein du tissu pulmonaire [62].

2.2.2. *Physiopathogénèse de l'emphysème du fumeur :*

Ces trois séries de faits s'associent pour compromettre l'équilibre entre protéases et antiprotéases qui, à l'état physiologique, assure l'intégrité des structures alvéolaires [63]. Deux facteurs concourent à augmenter l'activité élastolytique au sein du tissu pulmonaire du fumeur :

— la libération d'une élastase de type métallo-enzyme, associée à une substance « cathepsine B like » [58, 59, 60, 61] par les macrophages alvéolaires activés ;

— l'afflux de polynucléaires neutrophiles, qui sécrètent également des protéases élastolytiques particulièrement actives [62].

Parallèlement, les défenses antiprotéasiques, locales qui assurent la protection du tissu pulmonaire voient leur efficacité compromise par

différents facteurs : l'alpha 1 antiprotéinase, qui en est le support essentiel par son action inhibitrice sur l'élastase des neutrophiles et sur la cathepsine, est en partie inactivée à la fois par l'intervention de radicaux libres de l'oxygène libérés par les macrophages et les polynucléaires activés, et par les radicaux libres contenus dans la fumée de tabac. Ces radicaux libres agissent sur la méthionine présente au site actif de l'alpha 1 antiprotéinase, indispensable à l'expression des propriétés antiprotéasiques de la molécule.

Ainsi la fumée de tabac induit-elle une déficience antiprotéasique fonctionnelle au niveau du bas appareil respiratoire [63, 64] qui débouche chez certains sujets sur un déséquilibre profond protéases-antiprotéases capable d'expliquer la destruction progressive de l'armature élastique alvéolaire, et d'entraîner le développement de lésions emphysémateuses progressives. D'autres facteurs aggravent encore la dégénérescence progressive du tissu pulmonaire : les oxydants présents dans la fumée de cigarette exercent une action propre sur la matrice conjonctive du poumon, alors que d'autres composants mal identifiés bloquent la synthèse de l'élastine pulmonaire, par inhibition de l'activité lysyl oxydase qui intervient dans le passage au stade d'élastine mature insoluble.

Sans doute, ce schéma est-il élémentaire et incomplet, mais il apporte une explication physiopathologique satisfaisante, qui rend compte en particulier de l'apparition précoce et rapidement extensive de lésions emphysémateuses chez les fumeurs présentant un déficit constitutionnel en alpha 1 antitrypsine. En fait, bien des inconnues persistent en ce domaine complexe, difficile à aborder en raison de la complexité même de la fumée de cigarettes (près de 4 700 composants identifiés), de sa variabilité selon les variétés et les modes de préparation des tabacs, et bien entendu en fonction de la sensibilité propre à chaque individu [65].

COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS

La responsabilité du tabagisme est évidente à l'origine des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, voire même écrasante au point de rendre difficile l'évaluation des autres facteurs de risque qui contribuent également au développement de ces affections — les facteurs professionnels et la pollution atmosphérique générale [66].

L'observation quotidienne montre cependant qu'il existe une inégalité marquée des individus face à la fumée de tabac. Plusieurs facteurs y contribuent certainement : le nombre de cigarettes fumées par jour, l'ancienneté du tabagisme, la façon de fumer et particulièrement d'inhaler la fumée, la variété de tabac utilisée. Mais il existe également des facteurs de sensibilité personnelle que les recherches récentes sur les modalités d'action de la fumée de tabac sur le tractus respiratoire ont largement contribué à éclairer :

— le comportement individuel vis-à-vis des oxydants inhalés, en grande partie dépendant de l'équipement antioxydant de l'organisme, aussi bien en enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) qu'en substances capables de piéger les radicaux libres : glutathion, ceruloplasmine, vitamine C, vitamine E. Cette protection antioxydante intervient aussi bien au niveau de la muqueuse respiratoire en limitant l'inflammation locale et les perturbations muco-ciliaires, qu'au niveau du tissu pulmonaire, en prévenant l'inhibition de l'alpha 1 antiprotéinase ;

— la défense antiprotéasique locale, largement dépendante de la présence en quantité suffisante d'une alpha 1 antiprotéinase active au niveau pulmonaire, de l'alpha 2 macroglobuline et de l'inhibiteur bronchique au niveau des voies aériennes ;

— l'hyperréactivité bronchique non spécifique, particulièrement élevée sur terrain atopique, constitue certainement un facteur de sensibilité important à la fumée de tabac, participant au syndrome obstructif observé dans les broncho-pneumopathies chroniques d'origine tabagique. L'influence de cette hyperréactivité est l'un des éléments déterminants de la sensibilité au tabagisme passif.

Ces données permettent de mieux cerner certaines catégories de fumeurs « à risque », notamment les asthmatiques et les sujets atteints de déficit en alpha 1 antiprotéinase, et de leur déconseiller formellement de fumer.

Peut-on espérer la mise au point de tabac moins dangereux pour l'appareil respiratoire, par analogie avec l'effort réalisé pour réduire la teneur en goudron, dans le but de diminuer le risque cancérogène ? Cela suppose au préalable l'identification précise des composants particulaires, mais aussi des gaz toxiques contenus dans la fumée, et la connaissance de leur mode d'action sur les voies aériennes et le tissu pulmonaire. Les possibilités analytiques actuelles de l'expérimentation animale et surtout de l'étude « in vitro » des modalités réactionnelles des cellules cibles à la fumée, permettent d'espérer de nouvelles avancées en ce domaine. Mais il est peu probable que l'on puisse disposer, dans un avenir proche, de cigarettes inoffensives, et la sagesse incite à poursuivre et à développer les campagnes d'information visant à limiter le tabagisme.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AMERICAN THORACIC SOCIETY. — Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Statement by the Committee of diagnostic standards for non tuberculous respiratory diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1962 ; 85 : 762-768.
- [2] VALLIN (J.), MESLE (F.). — Les causes de décès en France de 1925 à 1978. Institut National d'Etudes démographiques, *Travaux et documents*, 1988 ; Cahier 115. Presses Universitaires de France.

- [3] NEUKIRCH (F.), PERDRIZET (S.). — La bronchite chronique. *Rev. Mal. Resp.*, 1988 ; 5 : 334-346.
- [4] JOUGLIA (E.), MAGUIN (P.), HATTON (F.). — Morbidité ayant entraîné un recours aux soins, France, 1980-1981. *Solidarité-Santé*, 1984 (1-2), 57-75.
- [5] HATTON (F.), MAGUIN (P.), JOUGLIA (E.). — Motifs de soins et diagnostics en médecine ambulatoire dans la Région Nord-Pas-de-Calais. *Solidarité-Santé*, 1986 (5) : 61-88.
- [6] VOISIN (C.), MAILLET (P.), LARDE (Ph.), LAHOUTE (Ch.). — Retentissement socio-économique des handicaps respiratoires. Recherche et Handicaps. Colloque Scientifique, mars 1981, Strasbourg. Ministère de la Santé et INSERM.
- [7] SADOUL (P.), DUWOOS (H.), PRETET (S.). — Etude critique des indications de l'oxygénothérapie à long terme des bronchopathies chroniques obstructives. *Rev. Mal. Resp.*, 1988 ; 5 : 363-370.
- [8] FIELDING (J.E.). — Smoking health effects and control. *N. Engl. J. Med.*, 1985 ; 313 : 491-498.
- [9] PERDRIZET (S.), COOREMAN (J.), BERG-HAMON (C.). — Facteurs de risque de sujets atteints de bronchite chronique. Application d'une méthode de segmentation. *Scand. J. Resp. Dis.*, 1978 ; 102 : 178-180.
- [10] CORREMAN (J.), NEUKIRCH (F.), PERDRIZET (S.). — Les habitudes tabagiques d'adolescents scolarisés de 1976 à 1981. Conséquence et recherche d'une solution. *Rev. Ped.*, 1987 ; 23 : 177-183.
- [11] KAUFFMANN (F.), QUERLEUX (E.), DROUET (D.), LELLOUCH (J.), BRILLE (D.). — Evolution du VEMS en 12 ans et tabagisme chez 556 travailleurs de la Région parisienne. *Bull. Europ. Physiopathol. Resp.*, 1979 ; 15 : 723-727.
- [12] TAYLOR (R.G.), JOYCE (H.), GROSS (E.), HOLLAND (F.), PRIDE (W.B.). — Bronchial reactivity to inhaled butamine and annual rate of decline in FEV₁ in male smokers. *Thorax*, 1985 ; 40 : 9-16.
- [13] BUYST (A.S.), GHEZZO (H.), ANTHONISEN (N.R.), CHERNIAK (R.M.), DUCIC (S.), MACKLEM (P.T.), MANFREDA (J.), MARTIN (R.R.), MCCARTHY (D.), ROSS (B.B.). — Relationship between the single breath N₂ test, and age and sex and smoking habits in three North American cities. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1979 ; 120 : 305-313.
- [14] BUYST (A.S.), SEXTON (G.J.), NAGY (J.M.), ROSS (B.B.). — The effect of smoking cessation and modification of lung function. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1976 ; 114 : 115-122.
- [15] DOCKERY (D.W.), SPEIZER (F.), FERRIS (B.G.), WARE (J.H.), LOUIS (T.A.), SPIRO (A.). — Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung functions in adults. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1988 ; 137 : 286-292.
- [16] WEISS (S.T.), TAGER (J.R.), SCHENKER (M.), SPEIZER (F.E.). — The health effects of in voluntary smoking State of the Art. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1983 ; 128 : 933-942.
- [17] HARLAP (S.), DAVIES (A.M.). — Infant admission to hospital and maternal smoking. *Lancet*, 1974 ; 1 : 529-532.
- [18] COLLEY (J.R.T.), HOLLAND (N.W.), CORKHILL (R.T.). — Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet*, 1974 ; 2 : 1031-1034.
- [19] FERGUSON (D.M.), HORWOOD (L.J.), SHANNON (F.T.), TAYLOR (B.). — Parental smoking and lower respiratory illness in the first three years of life. *J. Epidemiol. Community Health*, 1981 ; 35 : 180-184.
- [20] LIARD (R.), PERDRIZET (S.), REINERT (P.). — Wheezy bronchitis in infants and parent smoking habits. *Lancet*, 1982 ; 1 : 334-335.

- [21] WEISS (S.T.), TAGER (L.B.), SPEIZER (F.E.), ROSNER (B.). — Persistent wheeze: its relationship to respiratory illness, cigarette smoking and level of pulmonary function in a population sample of children. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1980; 122: 697-707.
- [22] MURRAY (A.B.), MORRISON (B.J.). — The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial hyperresponsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986; 77: 575-581.
- [23] EVANS (D.), LEVISON (M.J.), FELDMAN (C.H.), CLARK (N.M.), WASILEWSKI (Y.), LEVIN (B.), MELLINS (R.B.). — The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987; 135: 567-572.
- [24] O'CONNEL (E.J.), LOGAN (G.B.). — Parental smoking in childhood asthma. *Ann. Allergy*, 1974; 3: 142-145.
- [25] TAGER (I.B.), WEISS (S.T.), MUNOZ (B.), SPEIZER (F.E.). — Longitudinal study of the effects of material smoking on pulmonary function. *New. Engl. J. Med.*, 1983; 309: 699-703.
- [26] O'CONNOR (G.T.), WEISS (S.T.), TAGER (I.B.), SPEIZER (F.E.). — The effect of passive smoking on pulmonary function and non specific bronchial responsiveness in population based sample of children and young adults. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987; 135: 800-804.
- [27] WHITE (J.R.), FROEB (W.F.). — Small airways dysfunctions in non smokers chronically exposed to tobacco smoke. *New. Engl. J. Med.*, 1980; 302: 720-723.
- [28] KAUFFMANN (F.), TESSIER (J.F.), ORIOL (P.). — Adults passive smoking in the home environment: a risk factor for chronic air flow limitation. *Am. J. Epidem.*, 1983; 117: 269-280.
- [29] MASI (M.A.), HANLEY (J.A.), ERNST (P.), BECKLAKE (M.R.). — Environmental exposure to tobacco and lung function in young adults. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1988 138: 296-299.
- [30] SAMET (J.M.), MARBURY (M.C.), SPENGLER (J.D.). — Health effects and sources of indoor air pollution (Part I). State of the Art. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987; 136: 1486-1508.
- [31] TAGER (I.B.), SEGAL (M.R.), MUNOZA-WEISS (S.T.), SPEIZER (F.E.). — The effect of material cigarette smoking on the pulmonary function of children and adolescents. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987; 136: 1366-1370.
- [32] KENNEDY (J.R.), ALLEN (P.L.). — Effects of cigarette smoke residu on rabbit tracheal epithelium in organ culture. *Arch. Environm. Health*, 1979; 34: 5.
- [33] GUILLERM (R.), BADRE (R.), VIGNON (B.). — Effets inhibiteurs de la fumée de tabac sur l'activité ciliaire de l'épithélium respiratoire et nature des composants responsables. *Bull. Acad. Med.*, 1961; 145: 416-423.
- [34] WANNER (A.). — State of the Art. Clinical aspects of muco-ciliary transport. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1977; 116: 73-125.
- [35] WANNER (A.). — A review of the effects of cigarette smoke on airway mucosal function. *Eur. J. Resp. Dis.*, 1985; 66 (Suppl. 139): 49-53.
- [36] AGNEW (J.E.), LITTLE (F.), PAVIA (D.), CLARKE (W.W.). — Mucus clearance from the airways in chronic bronchitis, smokers and ex smokers. *Bull. Europ. Physiopathol. Resp.*, 1982; 18: 473-484.
- [37] NIEWOEHWER (D.E.), KLEINERMAN (J.), RICE (B.). — Pathologic changes with periphertal airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 291: 755-758.

- [38] REID (L.). — The pathology of emphysema. Chicago, *Year Book*, 1967; 159.
- [39] MARCY (T.W.), MERRILL (W.W.). — Cigarette smoking and respiratory tract infection. *Clinics in Chest Medicine*, 1987; 8: 381-391.
- [40] IRWIN (R.S.), ERICKSON (A.D.), PRATTER (M.R.). — Prediction of tracheo-bronchial colonization in current cigarette smokers with chronic obstructive bronchitis. *J. Infect. Dis.*, 1982; 145: 234-244.
- [41] HAYNES (W.F.), KRSTULOVIC (V.J.), BELL (A.L.L.). — Smoking habit and incidence of respiratory tract infection in a group of adolescent males. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1966; 93: 730-735.
- [42] PARNELL (J.L.), ANDERSON (D.O.), KINNIS (C.). — Cigarette smoking and respiratory infections in a class of student nurses. *N. Engl. J. Med.*, 1966; 274: 979-984.
- [43] PEARCE (A.C.), JONES (R.M.). — Smoking and anesthesia: preoperative abstinence and post-operative morbidity. *Anesthesiology*, 1984; 61: 576-584.
- [44] GREEN (G.M.), CAROLIN (D.). — The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *New. Engl. J. Med.*, 1967; 276: 422.
- [45] VOISIN (C.), AERTS (C.), FOURNIER (E.), FIRLIK (M.). — Acute effects of tobacco smoke on alveolar macrophages cultured in gas phase. *Europ. J. Resp. Dis.*, 1985; 66 (Suppl. 139): 76-81.
- [46] VOISIN (C.), AERTS (C.), WALLAERT (B.). — Prevention of in vitro oxidant mediated alveolar macrophage injury by cellular glutathione and precursors. *Bull. Europ. Physiopathol. Resp.*, 1987; 23: 309-313.
- [47] COSTABEL (U.), BROSS (K.J.), REUTER (C.), RUHLE (K.H.), MATTHYS (H.). — Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of broncho-alveolar and blood lymphocytes. *Chest.*, 1986; 90: 39-44.
- [48] WANNER (A.), MAURER (D.), ABRAHAM (W.M.), SPIELCZAK (M.). — Effects of chemical mediators of anaphylaxis on ciliary function. *Ann. Clin. All. Immunol.*, 1983; 72: 663-667.
- [49] COLES (S.J.), NEILL (K.H.), REID (L.M.), AUSTEN (K.F.), NII (Y.), COREY (E.J.), LEWIS (R.A.). — Effects of leucotrienes C4 and D4 on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial secretion. *Prostaglandins*, 1983; 25: 155-170.
- [50] TEGNER (H.), OHLSSON (K.), TORELMAN (N.G.), VON MECKLENBURG (C.). — Effect of human leucocyte enzymes in tracheal mucosa and its mucociliary activity. *Rhinology*, 1979; 17: 199-206.
- [51] RÖTH (C.), ARNOUX (A.), HUCHON (G.), LACRONIQUE (J.), MARSAC (J.), CHRÉTIEN (J.). — Effet du tabagisme sur les cellules broncho-alvéolaires chez l'homme. *Bull. Europ. Physiopathol. Resp.*, 1981; 17: 767-773.
- [52] HARRIS (S.O.), SWENSON (E.W.), JOHNSON (J.E. III). — Human alveolar macrophages: comparison of phagocytic activity, glucose utilisation and ultrastructure in smokers and non smokers. *J. Clin. Investig.*, 1970; 49: 2086-2096.
- [53] PRATT (S.A.), SMITH (M.H.), LADMAN (A.J.), FINLEY (T.N.). — The ultrastructure of alveolar macrophages from human cigarette smokers and non smokers. *Lab. Investig.*, 1971; 24: 331-338.
- [54] FELS (A.O.S.), COHN (Z.A.). — The alveolar macrophage. *J. Appl. Physiol.*, 1986; 60: 353-369.
- [55] HOLT (P.C.). — Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*, 1987; 42: 241-249.

- [56] HOIDAL (J.R.), FOX (R.B.), LEMARBE (P.A.), PERRI (R.), REPINE (J.E.). — Altered oxidative metabolic responses « in vitro » of alveolar macrophages from asymptomatic cigarette smokers. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1981 ; 123 : 85-89.
- [57] RICHTER (A.M.), ABOUD (R.T.), JOHAL (S.S.), FERA (T.A.). — Acute effect of smoking on superoxide production by pulmonary alveolar macrophages. *Lung.*, 1986 ; 164 : 233-242.
- [58] RODRIGUEZ (R.J.), WHITE (R.R.), SENIOR (R.M.), LEVINE (E.A.). — Elastase release from human alveolar macrophages: comparison between smokers and non smokers *Science*, 1977 ; 198 : 313-314.
- [59] HINMAN (L.M.), STEVENS (C.A.), MATTHAY (R.A.), GEE (J.B.L.). — Elastase and lysozyme activities in human alveolar macrophages. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1980 ; 121 : 263-271.
- [60] SCHARFMAN (A.), LAFITTE (J.J.), TONNEL (A.B.), AERTS (C.), SABLONNIÈRE (B.), ROUSSEL (P.). — Glycosidases and proteases of alveolar macrophages obtained by bronchoalveolar lavage from smokers and non smokers. *Lung.* 1980 ; 157 : 135-142.
- [61] CHANG (J.C.), LESSER (M.), OK HI YOO, ORLOWSKI (M.). — Increased Cathepsin B like activity in alveolar macrophages and bronchoalveolar lavage fluid from smokers. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1986 ; 134 : 538-541.
- [62] HUNNINGHAKE (G.W.), CRYSTAL (R.G.). — Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lung of cigarette smokers. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1983 ; 128 : 833-838.
- [63] GADEK (J.E.), FELS (G.A.), CRYSTAL (R.G.). — Cigarette smoke induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of human. *Science*, 1979 ; 206 : 1313-1314.
- [64] JANOFF (A.). — Elastases and emphysema: current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1985 ; 132 : 417-433.
- [65] JANOFF (A.), PRYOR (W.A.), BENGALI (Z.H.). — Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987 ; 136 : 1058-1064.
- [66] FREOUR (P.), TESSIER (J.F.). — Est-il possible de faire la part du tabagisme dans l'action de la pollution aérienne sur l'appareil respiratoire ? *Pollution atmosphérique*, 1988 ; 120 : 419-427.
-