

# Leserbrief

## Votre commentaire à l'article de Magnussen et al., NEJM

A. de Torrenté, Peut-on se passer des stéroïdes inhalés en cas de BPCO? Forum Med Suisse 2015;15(04):75.

Cher collègue

Magnussen (Magnussen H et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1285–94) semble ignorer le fait que si les CST (corticostéroïdes topiques) sont peu ou inefficaces dans la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) et chez les asthmatiques fumeurs c'est par manque d'histone déacétylases. Les histones sont détruites en particulier par les radicaux toxiques de l'O<sub>2</sub> et autres substances inflammatoires. Le rôle principal de l'histone *acétylase* est de permettre l'ouverture et le déroulement de la chromatine en acétylant les –NH<sub>3</sub><sup>+</sup> de la lysine des «bras» des histones, qui, se fixant sur les PO<sub>4</sub><sup>-</sup> de la chromatine, la maintiennent enroulée autour du support central formé par les histones. Or les CST ne peuvent activer leurs récepteurs antiinflammatoires que s'ils sont exposés. D'autre part, le manque d'histone *déacétylases* empêche les CST de bloquer l'activation par le NFκB du promoteur de l'IL-8 dans les macrophages pulmonaires. La découverte du rôle des histones dans le contrôle de la chromatine et leur conséquence sur l'inflammation des bronches a été publié en 2005 par Ito K et le Prof PJ Barnes [1, 2] et aurait déjà dû changer la pratique clinique!

L'intérêt de cette notion c'est que la théophylline à bas dosage (100–200 mg/j) rétablit le taux nécessaire d'histones [3–5] pour que les CST puissent recruter l'histone déacétylase sur le gène de l'IL-8 et bloquer la production de cytokines inflammatoires induites par le NFκB sur son promoteur.

En raison de deux articles biaisés [7, 8], les pneumologues et à leur suite les cliniciens ont honni la théophylline, qui, aux doses excessives qui étaient administrées, produisait de bénins troubles du rythme supraventriculaires. Or, une infusion de 45 min produisant un taux sérique moyen de 13,2 ± 2,3 mg/l n'induit aucune arythmie [6]. A la dose de 200 mg/j, la théophylline est bien supportée, ne produit pas de troubles du rythme et restaure l'activité des histone déacétylases [5]. Non seulement mais encore: la théophylline diminue l'effet restrictif sur le poumon de la décompensation cardiaque et augmente la CV; jusqu'à la concentration de 11 µg/ml, elle n'inhibe pas les phosphodiésterases; elle bloque les récepteurs de l'adénosine, dépres-

seur respiratoire, dans le centre respiratoire; en augmentant le débit cardiaque, elle réduit le nombre d'apnées du sommeil d'origine centrale et tout ça sans induire d'arythmies [6]. J'ai moi-même constaté que la théophylline + CST ont changé le destin d'une fumeuse avec un COPD stade IV, grabataire, qui ne sortait pas de l'insuffisance respiratoire et qu'il eût été dangereux de ventiler en raison de son hyperinflation et de son expirium fortement raccourci qui ne répondaient que partiellement aux bêta-2-stimulants: 36 h après avoir ajouté la théophylline aux CST, nous l'avons surprise sur le balcon en train de fumer! (Observation Hôpital de Savognin, 2007).

Avec mes salutations collégiales

*Franco de Clari*

### Correspondance:

Prof e Dr méd. Franco de Clari

FMH Médecine interne

Via Massagno 20

CH-6900 Lugano

de.clari[at]bluewin.ch

### Références

- 1 Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease *NEJM* 352 (2005) 1967-76.
- 2 Barnes PJ, Ito K. Corticosteroid resistance in COPD: inactivation of histone deacetylases. *Lancet* 363 (2004) 771-3.
- 3 Shapiro SD. COPD unwound. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352(19):2016-9.
- 4 Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):562-7.
- 5 Ito K. A molecular mechanism of action of theophylline induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(2002) 8921-26.
- 6 Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med.* 1996 Aug 22;335(8):562-7.
- 7 Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest.* 1990 Sep;98(3): 672-8.
- 8 Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest.* 1991 Jun;99(6):1415-20.