

# La Chronique du Dr Mesny

LE BULLETIN SANTÉ DE L'ASSOCIATION DNF

## Sommaire

Les mécanismes de la toxicité du tabac

Tabagisme, syndrome métabolique et diabète

De nombreuses autres maladies ou situations sont compliquées ou aggravées par le tabagisme

## Pathologies du fumeur adulte

Maladies cardio-vasculaires, respiratoires et autres



# Pathologies du fumeur adulte (suite)

## Maladies cardio-vasculaires, respiratoires et autres



Dr Jeanne Mesny

Bien qu'on pense d'abord aux cancers quand on évoque les maladies provoquées par la cigarette, il ne faut pas oublier que les composants de la fumée du tabac qui ont traversé les alvéoles pulmonaires passent dans la circulation sanguine, par laquelle ils entrent en contact avec tous les organes du corps humain sur lesquels ils

vont pouvoir exercer leurs effets toxiques. Le tabagisme est donc un facteur ou un cofacteur de risque de nombreuses maladies, dont certaines ont une prévalence élevée : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les maladies cardio-vasculaires et le diabète. Le potentiel de nuisance du tabac est protéiforme, il attaque le corps par le biais de nombreux mécanismes qui s'associent pour créer les lésions organiques.

### Les mécanismes de la toxicité du tabac

**Tabac et radicaux libres :** les radicaux libres sont des composés issus de l'oxygène, créés dans la cellule sous l'influence d'oxydants environnementaux. Un électron libre les rend plus réactifs et toxiques pour la cellule. Ils sont responsables du stress oxydatif quand les antioxydants ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour éviter l'apparition de lésions cellulaires, souvent irréversibles. Le stress oxydatif est à l'origine de la plupart des maladies chroniques : maladies cardio-vasculaires, diabète, vieillissement prématuré des cellules, cancers, BPCO et maladies inflammatoires. La fumée de cigarette est le polluant atmosphérique le plus riche en radicaux libres, expliquant le déficit en antioxydants des fumeurs. D'où les recommandations de l'OMS invitant à consommer plus de fruits et légumes, riches en vitamines C, E et A, et des céréales qui procurent du sélénium. Une méta-analyse chinoise, incluant 760 629 hommes et femmes sur 19 ans, a démontré que le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) diminuait de 32 % pour chaque augmentation de consommation de légumes de 200 g par jour, et de 11 % pour la même augmentation de consommation de fruits (D. Hu, Stroke AHA, en ligne, mai 2014).

**Tabac et inflammation :** la fumée de cigarette induit la libération de cytokines pro-inflammatoires et modifie la réponse des cellules immunitaires. L'action pro-inflammatoire se traduit par une augmentation des globules blancs circulants, du fibrinogène qui participe à la formation des caillots sanguins et de la C-réactive protéine (CRP), et l'action immunosuppressive réduit l'activité des cellules NK (natural killers), lymphocytes prédateurs chargés de nettoyer l'organisme des cellules cancéreuses ou infectées. Ces deux actions expliquent la sensibilité du fumeur aux maladies infectieuses. L'action pro-inflammatoire des cytokines et des radicaux libres participe aussi au développement de maladies cardio-vasculaires et de cancers chez les fumeurs.

**La nicotine :** outre ses effets psychoactifs qui sont à l'origine de la

dépendance, elle stimule le système nerveux sympathique périphérique. Comme lors d'un stress, elle élève le taux de cortisol et fait libérer des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), ce qui provoque transitoirement une élévation de la pression artérielle, une vasoconstriction artérielle et coronaire, une accélération du pouls et, potentiellement, des troubles du rythme cardiaque. Elle agit sur la formation de caillots en augmentant l'agrégation plaquettaire et la viscosité sanguine. Elle élève le taux de fibrinogène par l'intermédiaire des cytokines et diminue la fibrinolyse. Elle favorise la thrombose sur les plaques d'athérome et de ce fait la survenue d'accidents coronaires et vasculaires périphériques.

**Tabac et métabolisme :** le tabagisme augmente le taux des lipides circulants, comme le cholestérol et sa fraction LDL, le mauvais cholestérol, et concourt à leur accumulation dans le foie. Il diminue le taux de HDL, le bon cholestérol. Les radicaux libres oxydent le LDL qui va contribuer à la formation de la plaque d'athérome. La nicotine élève la glycémie en diminuant la sensibilité à l'insuline et augmente les dépenses caloriques (10 kcal/cigarette). Fumer régulièrement favorise le développement du diabète de type 2 par le biais d'une intolérance au glucose et d'une résistance à l'insuline. Le tabac modifie la répartition des graisses au niveau abdominal, conduisant au syndrome métabolique, lui-même générateur de diabète de type 2.

**Tabac et vieillissement :** une étude a montré que les fumeurs présentaient un raccourcissement plus rapide des télomères (M. Valdes et coll., The Lancet, en ligne, juin 2005). Les télomères sont les extrémités des chromosomes dont une partie est perdue à chaque division cellulaire. Lorsque les cellules vieillissent, ils finissent par disparaître. Mesurer leur longueur permet ainsi de déduire l'âge de la personne. L'étude des globules blancs de grosses fumeuses (40 « \*PA », , paquets-année)\*, a montré un vieillissement de plus de 7 ans par rapport aux non-fumeuses. Le stress oxydatif et l'inflammation responsables de ce vieillissement accéléré répondent à un effet-dose.

\*1 PA correspond à la consommation de 20 cigarettes /jour, tous les jours pendant un an

# Quelques éclaircissements récents sur la mortalité et l'espérance de vie des fumeurs

Deux tiers des fumeurs mourront de leur cigarette, et non plus un fumeur sur deux comme on le croyait jusqu'alors.



Des chercheurs de l'université de Canberra (E. Banks et coll., BMC Medicine, fév. 2015) ont réalisé une étude prospective sur 4 ans, de 2006 à 2009, portant sur 204 953 individus âgés de 45 ans ou plus, dont 7,7 % de fumeurs et 34,1 % d'anciens fumeurs, visant à établir l'impact du tabagisme sur la mortalité prématurée. Pour les hommes comme pour les femmes, le risque relatif (RR) ajusté de mortalité précoce était de 2,96 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, mais pouvait s'élever jusqu'à 4 chez ceux qui consommaient plus de 25 cigarettes par jour. Les fumeurs réguliers avaient un risque moyen de décéder 10 ans plus tôt que les non-fumeurs. Le risque n'était pas supprimé chez les anciens fumeurs, mais se réduisait au fil du temps.

## La mortalité due au tabagisme est sous-estimée, selon les travaux de l'American Cancer Society.

B. Carter et coll. (N. Engl. J. Med., fév. 2015) ont estimé qu'aux USA la mortalité des fumeurs était sous-estimée de 17 % par rapport aux chiffres officiels. En plus des 21 (ou 23, selon les publications) maladies recensées par l'OMS en 1999, une analyse de 5 cohortes totalisant 421 378 hommes et 532 651 femmes, âgés de 55 ans ou plus, suivis de 2000 à 2011, a révélé une association avec des maladies qui n'étaient pas formellement attribuées jusqu'alors au tabac. En effet, l'ischémie intestinale, la cirrhose hépatique, la cardiopathie hypertensive, des infections de tous sites, l'insuffisance rénale, les maladies respiratoires hors cancer et bronchite chronique, le cancer de la prostate et le cancer du sein présentent un risque relatif ajusté de décès significativement plus important chez les fumeurs que chez les personnes n'ayant jamais fumé : par exemple, un RR de 6 pour l'ischémie intestinale, de 2,3 pour les infections. On constate aussi une relation effet-dose entre le nombre de cigarettes fumées et la surmortalité pour certaines de ces maladies. Pour les anciens fumeurs, le RR de décès diminue à mesure que les années passent. Catherine Hill (épidémiologiste à l'institut G. Roussy), qui estime actuellement à 78 000 le nombre de décès attribuables au tabac en France, pense qu'il pourrait atteindre 90 000 si cette étude est confirmée par de nouveaux travaux (Le Figaro, 3 mars 2015).

## Les fumeurs sous-estiment leurs risques.

C'est ce que montre un sondage mené par une équipe française (L. Grellier, Marseille) présenté à la Conférence européenne sur le cancer en avril 2015, et portant sur 1 602 Français de 40 à 75 ans, dont 330 fumeurs avec une consommation moyenne de 14 cigarettes/jour, et 481 anciens fumeurs. Pour un tiers des sondés, fumer

moins de 10 cigarettes par jour éliminerait le risque de cancer du poumon, et seulement un fumeur sur deux a estimé qu'il courait un risque plus important que la population générale. Moins de 40 % de l'échantillon savait que le risque ne disparaît pas complètement après arrêt du tabac. Cette étude souligne la nécessité de fournir de nouveaux efforts de prévention et de sensibilisation pour convaincre les fumeurs des risques qu'ils encourent.

## Tabac, espérance et qualité de vie

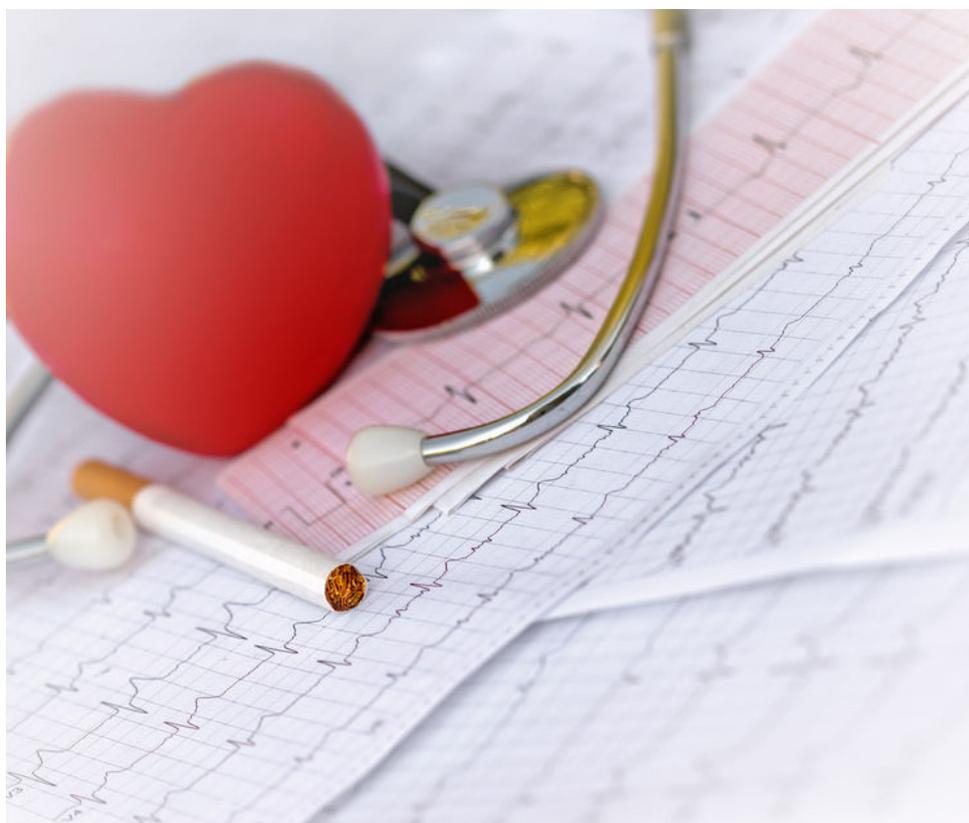
On sait que l'espérance de vie à 60 ans dans les pays développés a augmenté de façon significative depuis 30 ans grâce au traitement des maladies cardio-vasculaires et du fait de la réduction du tabagisme masculin. Mais qu'en est-il de la qualité de vie ? Une étude belge (H. van Oyen et coll., BMC Public Health, juil. 2014) a examiné en croisant plusieurs sources statistiques l'espérance de vie des fumeurs de plus de 30 ans, pendant les 10 années qui ont suivi une enquête qui a duré 4 ans. Ils ont ciblé l'incapacité à effectuer les actes de la vie courante, l'incontinence et les fonctions sensorielles, le moindre état de santé et la nécessité d'avoir recours à des soins médicaux. L'espérance de vie des fumeurs a été réduite de 7,87 ans chez les hommes, et de 8,17 années chez les femmes. Une incapacité est survenue plus vite chez les anciens fumeurs que chez les non-fumeurs. Mais pour les fumeurs actifs, l'espérance de vie sans incapacité a été plus courte... car ils sont décédés plus tôt que les anciens fumeurs.

On sait qu'un mode de vie sain, qui supprimerait 4 des facteurs de risque des maladies non transmissibles - tabagisme, consommation d'alcool, sédentarité et déséquilibre alimentaire - peut prolonger l'espérance de vie de plusieurs années, voire jusqu'à 10 ans. Une étude a été réalisée sur une cohorte de 16 721 Suisses suivis pendant 31 ans (E. Martin-Dienner et coll., Preventive Medicine, août 2014). Le tabagisme a été pointé comme le facteur le plus nocif, il a augmenté le risque de décès prématuré de plus de 57 % par rapport aux non-fumeurs, les autres facteurs n'entraînant chacun qu'une augmentation de risque de 15 %. La conjonction des 4 facteurs a multiplié le risque de mortalité prématurée par 2,4. Mais leur impact s'est surtout fait sentir à partir de 65 ans.

Enfin une étude canadienne prospective portant sur le nombre d'hospitalisations a démontré que les fumeurs quotidiens (réguliers) et anciens fumeurs quotidiens ayant cessé de fumer au cours des 5 années précédant l'enquête ont séjourné à l'hôpital 2 fois plus souvent que les personnes n'ayant jamais fumé (K. Wilkins, Rapport sur la santé, statistiques Canada, déc. 2009).

## Les maladies cardio-vasculaires

La mortalité cardio-vasculaire suit de près en France celle des cancers (28 % contre 30 %). Pour le Pr Daniel Thomas, ancien président de la Fédération française de cardiologie et autorité en matière de tabagisme, ce dernier est responsable de 1 décès cardio-vasculaire sur 10 dans le monde et de 18 000 cas en France. Une statistique américaine plus ancienne portant sur 443 000 décès annuels attribuables au tabagisme (USA, période 2000-2004) lui imputait 3 décès sur 10, autant que les décès par cancer du poumon. Cette discordance est-elle l'effet d'une meilleure prise en charge en France ?



La prévalence des maladies cardio-vasculaires est proche de celle des cancers, mais le poids relatif du tabac dans ce risque reste à un chiffre, alors que pour le cancer du poumon le risque est multiplié par 10 à 25.

Le tabac fait partie des facteurs modifiables d'origine comportementale, sur lesquels on peut agir en changeant de mode de vie, comme la sédentarité, les carences en fruits et légumes, la consommation d'alcool et le stress. Il est plus difficile d'agir sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaire qui relèvent d'un traitement médical : le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité abdominale, bien qu'une éducation et une prévention, débutées tôt, puissent en empêcher ou en retarder l'apparition.

L'excès de risque cardio-vasculaire augmente avec la consommation de tabac fumé selon une relation de type effet-dose, contrairement aux cancers dont le développement est principalement lié à la durée du tabagisme. Cependant, pour le cœur il n'y a pas de petit tabagisme, c'est-à-dire pas de seuil au-dessous duquel le tabac ne serait plus toxique. Et il agit en synergie avec les autres facteurs de risque cardio-vasculaire cités ci-dessus.

Une méta-analyse publiée récemment a été réalisée à partir de 25 cohortes réunissant plus de 500 000 participants, tous étant âgés de plus de 60 ans (U. Mons et coll., BMJ, avr. 2015). Elle révèle que les fumeurs âgés ont un risque de décès par maladies cardio-vasculaires 2 fois supérieur à celui des non-fumeurs

et perdent 5,5 années d'espérance de vie par rapport aux non-fumeurs. Pour les anciens fumeurs, le risque n'est pas supprimé, mais seulement réduit.

**Le tabac est spasmogène, athérogène, thrombogène et arythmogène.**

Le tabac est un facteur précoce de l'athérosclérose (dépôts de graisses sur la paroi interne des vaisseaux). Cet effet est remarqué dès les premières années de la vie chez les enfants soumis au tabagisme passif. Les radicaux libres oxydent le mauvais cholestérol (LDL) qui se dépose sur la paroi. Les goudrons favorisent la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux, la paroi s'épaissit, les réactions inflammatoires la rigidifient et la fissurent. L'endothélium (cellules qui tapissent l'intérieur du vaisseau) perd, par le biais de la réaction inflammatoire, ses propriétés anti-thrombotiques. Le taux du HDL cholestérol qui nettoie les plaques d'athérome est diminué, les plaquettes se déposent et l'augmentation de la viscosité sanguine et du taux de fibrinogène participent à la formation des caillots. Il est probable que la pollution environnementale ajoute ses effets à ceux du tabac.

Le monoxyde de carbone (CO) prend la place de l'oxygène sur l'hémoglobine, il crée des lésions de l'endothélium et augmente la spasticité vasculaire. La cession de l'oxygène aux tissus est réduite. L'hypoxie stimule la production d'érythropoïétine (EPO) pour permettre à la moelle osseuse de fabriquer plus de globules rouges. La polyglobulie est responsable d'une hémococoncentration qui augmente la viscosité sanguine. De plus, le CO s'associe

aux radicaux libres pour diminuer la déformabilité des globules rouges. La microcirculation capillaire est moins efficace, la nutrition des tissus est déficiente et la tolérance à l'effort est diminuée.

Enfin le tabagisme induit l'apparition de troubles du rythme auriculaire et ventriculaire (extrasystoles et fibrillation) et de troubles de conduction (bloc auriculo-ventriculaire), par différents mécanismes : décharge de catécholamines, diminution du transport de l'oxygène, stress oxydatif, vasoconstriction coronaire. Ces troubles peuvent conduire à la mort subite, bien connue chez le fumeur qui veut se remettre au sport pour réduire sa consommation de cigarettes, mais qui n'épargne pas la femme. Selon la Nurse Health Study (suivi de plus de 101 000 femmes pendant 30 ans), le risque est 2,4 fois plus fréquent chez les fumeuses que chez les non-fumeuses. Pour le Pr Daniel Thomas, le sevrage tabagique est le meilleur traitement des troubles du rythme cardiaque du fumeur.

### **Certains produits retrouvés dans la fumée de tabac ont une action chronique toxique directe.**

Plomb et arsenic augmentent la pression artérielle, favorisent l'athérosclérose et dépriment la fonction myocardique. Le plomb peut provoquer des AVC. L'arsenic, le benzène et d'autres hydrocarbures apparentés sont arythmogènes. L'acroléine peut être à l'origine de dépôts fibrineux au niveau des artères coronaires et de l'aorte. Le phénol et l'acide cyanhydrique ont des effets sévères mais seulement lors des intoxications aiguës. En fait, cette action cardio-toxique directe est surtout signalée lors d'intoxications professionnelles et reste modeste chez le fumeur par rapport à celle du monoxyde de carbone.

### **Infarctus du myocarde (IDM)**

L'infarctus du myocarde est pour le grand public la maladie cardio-vasculaire la plus représentative des risques du tabagisme. Les artères coronaires se thrombosent ou se spasment brutalement et ne fournissent plus l'oxygène nécessaire au travail du myocarde dont les cellules se nécrosent et meurent par ischémie. Même si la France peut se féliciter d'un taux parmi les plus bas du monde (autour de 120 000 cas/an), en 2008, 37 700 décès étaient imputables aux IDM, et 70 % à 80 % des IDM des sujets de moins de 50 ans sont dus au tabac (Pr Daniel Thomas).

Une prise en charge très rapide des syndromes coronariens aigus, la thrombolyse, l'angioplastie qui dilate les coronaires malades, la pose de stent et la revascularisation permettent de récupérer une fonction myocardique satisfaisante. De nombreux fumeurs se sentent rassurés et ne voient plus l'intérêt du sevrage tabagique définitif qui leur est conseillé par les cardiologues. Or, continuer à fumer va réduire l'effet positif des interventions sur les coronaires en augmentant le risque de récurrence et de nouvelle intervention pour thrombose.

Le sevrage par substituts nicotiques (SN) est conseillé après IDM et peut débiter très rapidement. Contrairement à la cigarette, les SN, libérant lentement la nicotine, sans à-coups, ne présentent pas de risque cardio-vasculaire. De plus, la nico-

tine est propre, débarrassée des autres produits de la fumée comme les goudrons et le CO. 24 heures après l'arrêt du tabac, le CO revient à la normale ; au bout de 15 jours, la fonction plaquettaire est normalisée ; et en un an le risque d'infarctus du myocarde est réduit de moitié. Au bout d'une dizaine d'années, le risque de maladie cardiovasculaire revient au niveau de celui de la population générale.

Les sociétés savantes ont mis le projecteur sur trois populations qui sont susceptibles de faire remonter la prévalence des maladies cardio-vasculaires : les femmes (chez qui un infarctus avant 45 ans est toujours causé par le tabac), les sédentaires et les obèses. La Million Women Study, une enquête réalisée entre 1996 et 2001 et portant sur plus d'un million de femmes anglaises nées dans les années 40, a montré que le risque de pathologie coronarienne est multiplié par 4,7 chez les fumeuses (K. Pirie et coll., The Lancet, oct. 2012).

Le sport ne protège pas de la maladie coronarienne, et un effort intense peut être responsable d'un infarctus. Une cigarette après un effort peut provoquer la mort subite du fumeur. Mais après sevrage, une réadaptation à l'effort, progressive et surveillée, est conseillée.

Bonne nouvelle : grâce aux lois interdisant de fumer dans les lieux recevant du public, le nombre d'hospitalisations en urgence pour syndrome coronarien aigu a diminué, aussi bien chez les fumeurs actifs que passifs, dans tous les pays qui ont appliqué ces lois.

### **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

La Haute Autorité de santé (HAS) annonce 1 AVC toutes les 4 minutes en France, soit 130 000 hospitalisations/an. C'est la troisième cause de mortalité pour les hommes et la première pour les femmes. 32 500 décès ont été recensés en 2010. Les deux formes principales sont l'AVC ischémique par thrombose d'une artère cérébrale, le plus fréquent, transitoire dans 1 cas sur 5, et l'AVC hémorragique par rupture d'un vaisseau. Le tabac exerce un effet-dose, le RR étant multiplié par 2,4 pour 10 paquets-année et par 6 pour 30 paquets-année. Les fumeurs victimes d'un AVC sont plus jeunes que les non-fumeurs (59 ans contre 70) et présentent moins souvent d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, le diabète et la fibrillation auriculaire (S. F. Ali et coll., J. Am. Heart Assoc., juin 2013). Comme pour l'IDM, le recours très précoce à une thrombolyse en urgence s'impose dans les AVC ischémiques pour éviter l'installation de séquelles neurologiques très invalidantes.

### **Contraception orale œstro-progestative (CO) et tabac**

La contraception orale œstro-progestative augmente le risque de thrombose veineuse, et le tabac augmente le risque de complications artérielles. L'âge de la femme et le dosage en œstrogène interviennent aussi dans la survenue des accidents. Chez les femmes de moins de 35 ans, l'excès de risque vasculaire lié à l'association tabac-pilule est de 2,75, et chez les femmes de plus de 35 ans, il est de 6,45 (T. M. Farley et coll., J. Epidemiol. Community Health., déc. 1998).

# Les maladies cardio-vasculaires

Pour la tranche d'âge 35-44 ans, le risque de complications vasculaires de l'association tabac-pilule est de 70/100 000 femmes-année. Pour la tranche d'âge 45-54 ans, il monte à 200/100 000.

Le risque relatif de mort chez celles fumant de 1 à 14 cigarettes/jour est de 1,24, et pour celles fumant 15 cigarettes/jour ou plus, il est de 2,14 (M. Vessey et coll., Lancet, juil.2003).

Le risque de thrombose veineuse sous pilule et tabac est 4 fois plus élevé que celui d'accident vasculaire cérébral ischémique, mais c'est la gravité des AVC (mort et séquelles neurologiques) qui impose l'arrêt du tabac plutôt que celui de la pilule.

## Artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (Acomi)

En 2010, 800 000 Français souffraient d'artérite, mais trois fois plus de malades ne seraient pas diagnostiqués. Le tabac est le facteur de risque majeur de cette maladie, 95 % des artéritiques fumant plus de 20 cigarettes/jour. Cette maladie n'épargne pas les femmes fumeuses pré ménopausées qui ne sont plus protégées par leurs œstrogènes. D'autres facteurs de risque sont connus, dont le diabète qui aggrave les lésions, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

La responsabilité de l'effet pro-inflammatoire du tabac est renforcée par la relation linéaire entre cotinine (métabolite de la nicotine), fibrinogène (marqueur de l'inflammation) et homocystéine. Leur élévation augmente le risque cardio-vasculaire.

L'artérite souffre de crampes des mollets qui diminuent son périmètre de marche, ces douleurs invalidantes sont dues à la réduction de l'apport d'oxygène aux muscles. Un traitement médical, des mesures hygiéno-diététiques, et de façon impérative le sevrage tabagique peuvent ralentir l'évolution avant d'envisager la dilatation des artères puis la revascularisation chirurgicale. Le stade ultime de la maladie se traduit par la gangrène des extrémités qui oblige à amputer tout ou partie de la jambe selon le niveau de la nécrose (3 000 cas/an en France). L'obstruction peut aussi survenir de façon brutale : c'est l'ischémie aiguë qui nécessite une revascularisation dans les heures qui suivent l'accident pour éviter la perte du membre.

Compte tenu de la prévalence élevée de la maladie, il est conseillé aux médecins généralistes de mesurer chez les patients à risque l'index de pression systolique, c'est-à-dire le rapport entre les chiffres de pression artérielle au bras et à la cheville, pour poser le diagnostic le plus tôt possible.

La dysfonction érectile du fumeur répond aux mêmes méca-

nismes que l'artérite des membres inférieurs. Le tabac multiplierait par plus de 20 le risque d'impuissance sexuelle physiologique chez le fumeur par rapport au non-fumeur, par défaut d'irrigation des corps caverneux.

## Anévrisme de l'aorte abdominale

Il se définit comme la perte de parallélisme des bords de l'aorte abdominale dont le diamètre va dépasser 3 cm. Cette pathologie touche des patients âgés de plus de 65 ans avec un ratio de 13 hommes pour une femme. Le tabagisme multiplie par 5 le risque de développer cette maladie dont le danger est la rupture brutale. Une intervention faite dans l'urgence est grevée d'une mortalité de 35 % à 80 % selon les équipes et le délai d'arrivée à l'hôpital. Il est donc préférable d'opérer à froid quand le diamètre dépasse 5 cm. Cela représente 6 000 à 7 000 interventions de pose de prothèse ou d'endoprothèse aortique chaque année en France, avec une mortalité de l'ordre de 3 %. Pour diagnostiquer la maladie à temps et surveiller le patient, la HAS recommande un dépistage par échographie-doppler chez les hommes de 65 à 75 ans, fumeurs ou anciens fumeurs, ou plus tôt, dès 50 ans, chez les hommes ou les femmes à antécédents familiaux.

## Déclin cognitif

Le tabagisme chronique engendre un déclin cognitif pouvant aboutir à la démence vasculaire ou à l'Alzheimer. Des chercheurs canadiens ont mis en évidence l'amincissement du cortex cérébral de septuagénaires fumeurs, principalement dans les aires préfrontales, qui sont le siège des fonctions cognitives supérieures et des fonctions exécutives. Cette relation était de type dose-effet, et plus la consommation de cigarettes - mesurée en PA - était importante, plus l'amincissement du cortex était significatif, après élimination d'autres variables confondantes (lipides, HTA, AVC...). Chez les ex-fumeurs on constate une récupération progressive et un retour à la normale... après 25 ans de sevrage ! Il semble que cet effet sur le cortex soit dû à une neurotoxicité directe du tabac et non pas à une diminution de l'irrigation cérébrale comme on avait pu le croire (S. Karama et coll., Mol. Psychiatry, en ligne, fév. 2015).

Enfin, le tabagisme augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque (RR : 2,19) et celui de rejet après greffe cardiaque.



# Tabagisme, syndrome métabolique et diabète

Le diabète « sucré », maladie chronique très invalidante, se traduit par une élévation non régulée du sucre dans le sang. Il touche plus de 350 millions de personnes dans le monde et 4 millions en France, dont plus de 90 % sont atteintes du diabète de type 2. Ce diabète de type 2, autrefois appelé diabète gras ou de surcharge, est dû à la mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme chez le sujet mûr, alors que le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui détruit les cellules pancréatiques sécrétrices d'insuline et frappe des sujets jeunes.



Le Plan d'action de stratégie mondiale de l'OMS pour la lutte contre les maladies non transmissibles et leur prévention a identifié quatre maladies comme principales menaces pour la santé : les maladies cardio-vasculaires, les cancers, les maladies respiratoires chroniques et le diabète. Or le tabac est l'un des principaux facteurs de risque de ces quatre maladies. L'OMS, dans un rapport de 2014, indique qu'une réduction de 30 % du tabagisme permettrait de diminuer de 25 % les décès prématurés liés à ces quatre maladies non transmissibles.

Le tabac est mis en cause dans le développement du syndrome métabolique qui n'est pas une maladie mais un ensemble de troubles associant obésité, altération de la régulation des graisses et répartition de celles-ci sur la ceinture abdominale, baisse de la tolérance au glucose et hypertension artérielle. Le syndrome métabolique prédispose au diabète de type 2 et aux maladies cardio-vasculaires. En France, sa prévalence en population adulte varie de 15 % à 20 % selon les études.

La nicotine, par le biais de l'adrénaline, diminue la sensibilité à l'insuline. Elle aurait aussi un effet toxique direct sur les cellules bêta du pancréas, diminuant la sécrétion de l'insuline. La glycémie du fumeur est plus élevée que celle du non-fumeur. L'atteinte de l'endothélium vasculaire, l'inflammation chronique et les radicaux libres provoquent une résistance des tissus périphériques à l'insuline.

## Le tabac favorise l'apparition d'un diabète de type 2.

Une méta-analyse suisse de 2007 (25 cohortes prospectives et 1,2 million de participants non diabétiques au départ des études, sur 5 à 30 ans de suivi) a montré une relation dose-effet entre le nombre de cigarettes fumées et le risque de diabète, mais aussi le fait que le tabagisme précédait l'installation du dia-

bète chez les fumeurs (C. Willi et coll., JAMA, déc. 2007). L'étude Epic, étude européenne sur la nutrition et le cancer (A. M. Spijkerman, Diabetes Care, déc. 2014), de même que la méta-analyse déjà citée, réalisée à partir de 25 cohortes réunissant plus de 500 000 participants âgés de plus de 60 ans (U. Mons et coll., BMJ, avr. 2015), ont confirmé que le tabagisme actif et même ancien est associé à un risque plus important de diabète de type 2, de l'ordre de 1,4 à 1,5 par rapport à une population de non-fumeurs.

## Le tabagisme aggrave le diabète.

L'association diabète et tabac double le risque de mortalité prématurée du diabétique. Aux complications micro-vasculaires du diabète, qui sont à l'origine d'une rétinopathie conduisant à la cécité, d'une néphropathie pouvant nécessiter la dialyse, d'une neuropathie et d'une vascularite responsables d'ulcères de pied et de jambe, se surajoutent les complications macro-vasculaires du tabac : IDM et AVC.

Des études récentes montrent l'intérêt de ne pas commencer à fumer ou d'arrêter très tôt avant le développement de complications. En effet, le sevrage chez le diabétique avéré dégrade le contrôle de la maladie pendant les trois années qui suivent l'arrêt du tabac, d'où la nécessité d'un suivi renforcé de l'hémoglobine glycosylée, marqueur de l'équilibre glycémique. La prise de poids ne semble pas être la cause de ce déséquilibre (C. H. Yeh et coll., Ann. Intern. Med., janv. 2010 ; D. Lycett et coll., Lancet, en ligne, avril 2015).

On a vu que le tabac favorise le mauvais cholestérol et l'élévation des triglycérides ainsi que la baisse du bon cholestérol. Un diabétique avec surpoids et anomalies lipidiques a un risque augmenté de complications cardio-vasculaires de 2 à 3, mais s'il est fumeur, il faudrait encore multiplier ce risque par 2 ou 3.

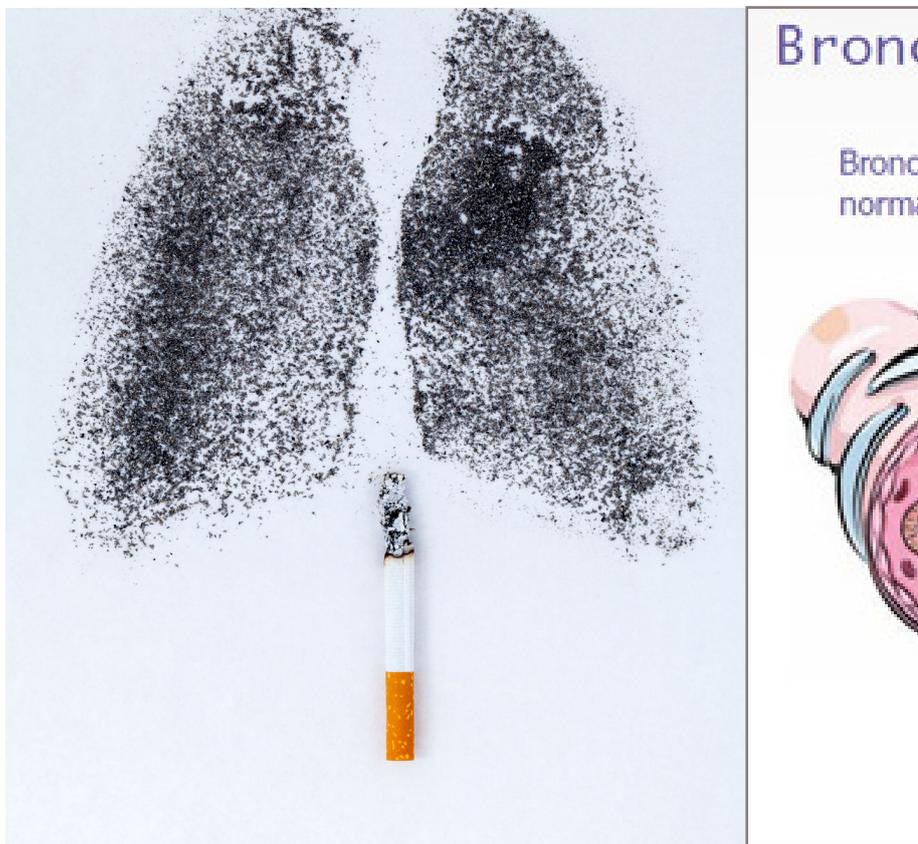
## Les bronchopneumopathies aiguës

L'appareil respiratoire est protégé par plusieurs lignes de défense contre les particules et les agents infectieux. Très schématiquement, dans un premier temps, la toux élimine les particules les plus grosses qui pénètrent les conduits aériens, de l'oropharynx aux petites bronches. Puis intervient l'escalator muco-ciliaire constitué de cellules possédant chacune 200 à 300 cils de quelques mm, battant à raison de 10 à 20 battements par seconde. Leur extrémité en forme de crochet rejette vers l'oropharynx les particules de plus de 5 microns, déposées sur le tapis muqueux sécrété par d'autres cellules de la paroi interne de la lumière bronchique. D'autres cellules sécrètent des peptides antimicrobiens. Les particules les plus fines, poussières et micro-organismes de moins de deux microns atteignent les alvéoles pulmonaires où les macrophages les phagocytent pour éviter leur diffusion et contrôler le risque d'infection. Si leur mission est dépassée, ils initient des réactions inflammatoires spécifiques : activation des lymphocytes et sécrétion d'immunoglobulines.

### Rôle du tabac

La fumée qui contient, entre autres composants chimiques, de l'acroléine, des phénols et de l'acide cyanhydrique, irrite les cellules ciliées qui se paralysent dès les premières bouffées, puis disparaissent au fil des mois. L'escalator muco-ciliaire n'est plus efficace, bien que le mucus soit produit en plus grande quantité et devienne plus visqueux. Les macrophages ne jouent plus leur rôle d'éboueurs. Le surfactant qui facilite l'expansion des alvéoles à l'inspiration et les maintient ouvertes pendant l'expiration est altéré. Les bronches sont le siège de phénomènes inflammatoires. Le fumeur tousse et crache, du fait de sa bronchite. Les poumons sont sensibilisés aux polluants et aux micro-organismes infectieux, comme l'haemophilus influenzae, le pneumocoque et les légionnelles. Chez le fumeur, le risque d'infection respiratoire est doublé, voire quadruplé. L'inhalation de la fumée augmente le nombre de globules blancs polynucléaires neutrophiles dans le sang, mais leur fonction bactéricide est altérée. Les défenses immunitaires le sont aussi.

Les industriels du tabac ont bien compris le rôle irritant de l'acroléine et ajoutent du menthol pour le supprimer. En diminuant le réflexe de toux du jeune fumeur, ils favorisent l'initiation au tabagisme et la dépendance ultérieure.



Les métaux lourds de la fumée (mercure, cobalt, cadmium et plomb) ont un rôle immunotoxique aggravant la réaction pulmonaire inflammatoire, renforçant la sensibilisation aux allergènes métalliques ou biologiques et diminuant la réponse aux agents pathogènes. (R. S. Pappas, Rapport sur les éléments toxiques présents dans le tabac et la fumée de cigarette, OMS, 2012),

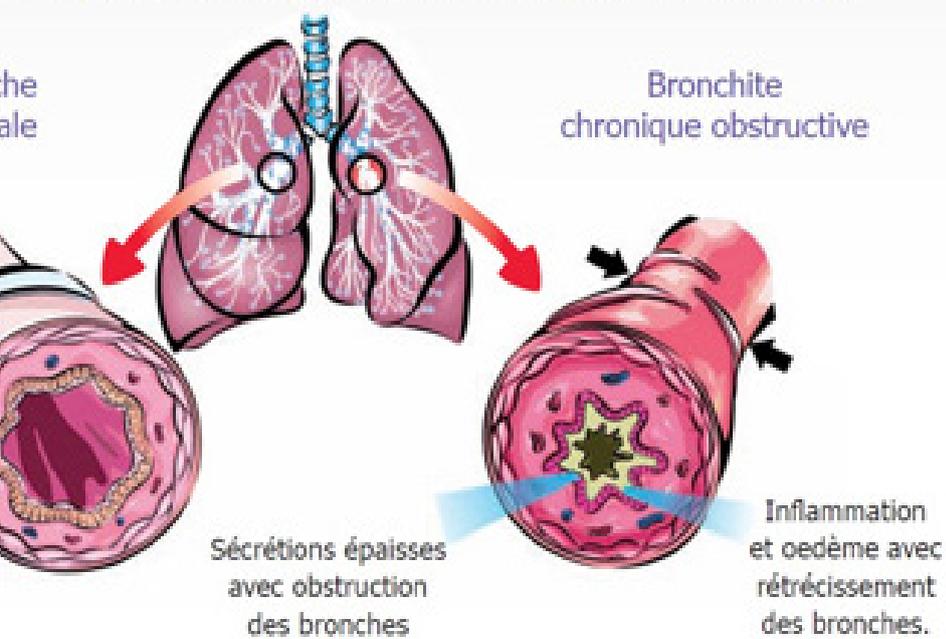
Le tabac est responsable d'une hyperréactivité bronchique non spécifique. Et le tabagisme actif, aussi bien que passif, aggrave l'asthme. Il renforce les phénomènes inflammatoires bronchiques et augmente la fréquence des crises.

### Bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]

3,5 millions de Français d'âge mûr sont atteints de BPCO, et probablement beaucoup plus, car la maladie est sous-déclarée. Peu connue du grand public, elle touche les femmes comme les hommes. Le tabagisme en est responsable dans près de 90 % des cas, mais exposition professionnelle et pollution jouent

# ou chroniques

## Bronchite chronique obstructive<sup>(3)</sup>



aussi un rôle.

Au fil des années, l'inflammation des bronches distales permet l'installation d'une bronchite chronique, puis d'une BPCO quand les plus petites bronches sont atteintes. Un fumeur sur 4 va développer une BPCO, probablement par susceptibilité génétique en raison du polymorphisme d'un gène sur le chromosome 20.

L'emphysème est une composante de la BPCO, induite par une réponse immune spécifique à la fumée, impliquant les radicaux libres et deux cytokines du stress oxydatif qui détruisent la matrice extracellulaire des alvéoles. Le phénomène est aggravé par l'obstruction des plus petites bronches. Les alvéoles disparaissent.

Avec ou sans emphysème, le transport de l'O<sub>2</sub> de l'air inspiré vers le sang ne se fait plus correctement. Le souffle manque au fumeur, il est atteint d'insuffisance respiratoire. Les moindres gestes de la vie courante deviennent difficiles pour 600 000 malades, dont 100 à 120 000 sont tributaires d'une oxygénothérapie ou d'une assistance respiratoire continue. 17 000 patients en meurent directement chaque année, mais bon nombre d'autres décèdent de complications intercurrentes comme l'IDM et l'AVC.

Dans les pays occidentaux, c'est la quatrième cause de mortalité.

Cette maladie, dont la prévalence est impressionnante par rapport aux autres pathologies liées au tabac, devrait être évoquée chez tous les sujets de plus de 40 ans, fumeurs ou exposés à des toxiques, essoufflés ou qui toussent et crachent au moins trois mois par an. Le diagnostic nécessite la mesure du souffle : c'est la spirométrie, qui met en évidence l'obstruction des bronches et en détermine la sévérité. Un traitement médical de fond associant bronchodilatateurs et corticoïdes est indiqué, adapté au stade de la maladie, de même qu'une réadaptation progressive à l'effort.

Le sevrage tabagique précoce chez les patients encore asymptomatiques permet de retrouver l'état de non-fumeur après 2 ans. Chez les patients symptomatiques, le déclin de la fonction respiratoire est ralenti et on observe une réversibilité partielle de l'inflammation bronchique. Les symptômes cliniques s'améliorent la première année et l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique est retardée. (A. Taytard, 2012, sur le site de la FGLMR, Fédération girondine de lutte contre les maladies respiratoires). L'éducation thérapeutique du bronchitique chronique améliore son pronostic.

## De nombreuses autres maladies compliquées ou aggravées par



### Intervention chirurgicale chez le fumeur

L'induction de l'anesthésie est houleuse, le fumeur tousse, spasme son larynx et se désature en oxygène. De plus fortes doses d'anesthésiques sont nécessaires. La période d'entretien de l'anesthésie et le réveil sont souvent troublés par un bronchospasme et des périodes d'hypoxémie. Une surveillance prolongée en salle de réveil est nécessaire.

Après l'intervention, le fumeur est plus susceptible de développer des complications respiratoires et cardio-vasculaires, voire rénales si un diabète est associé au tabagisme. Le tabagisme est une des causes d'admission imprévue en soins intensifs en post-opératoire, et il y a une relation entre la quantité de tabac fumée et ce risque d'admission.

Sur le plan chirurgical, on note un retard de cicatrisation, car les radicaux libres altèrent le collagène et l'élastine. L'augmentation de la viscosité sanguine et la formation de micro-caillots liés à l'hyperadhésivité plaquettaire détériorent la perfusion tissulaire. Les infections du site opératoire sont plus fréquentes par hypoxémie et troubles micro-vasculaires, retentissant gravement sur le pronostic des interventions de chirurgie cardiaque ou orthopédique. Dans ce type de chirurgie, la consolidation osseuse est retardée, de même que dans le traitement des fractures pour lesquelles fumer peut retarder la guérison de 6 semaines. En chirurgie plastique et reconstructrice, c'est l'avenir du greffon ou du lambeau qui est compromis par la mauvaise vascularisation et l'infection. Dans tous les types de chirurgie, une reprise chirurgicale peut être nécessaire, suite aux complications locales.

Un sevrage complet de six à huit semaines et non une simple

réduction du nombre de cigarettes fumées s'impose donc en chirurgie réglée avant l'intervention. Car en 24 h, la nicotine et le CO sont éliminés. Une semaine suffit pour éliminer les radicaux libres, une quinzaine de jours pour améliorer la fonction muco-ciliaire, une à trois semaines pour permettre une bonne action du collagène, trois à quatre pour améliorer la microvascularisation en l'absence de diabète, six à huit pour voir disparaître la dépression immunitaire liée au tabac et réduire les complications pulmonaires post-opératoires. Des substituts nicotiques prescrits à la visite anesthésique préopératoire facilitent le sevrage.

### Maladies rhumatismales et maladies auto-immunes

Le tabac aggrave l'ostéoporose, aussi bien chez les femmes - car il avance la ménopause - que chez les hommes, et il s'oppose à la régénération du cartilage sous l'effet du benzo-a-pyrène.

La polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune, est toujours plus sévère chez les fumeurs, en relation avec la durée de l'intoxication tabagique et peut-être avec le cadmium de la fumée. La réponse au traitement par anti-TNF (remicade®) utilisé avec succès dans les formes graves est diminuée. On constate aussi des tableaux plus sévères, avec plus d'ossifications vertébrales, chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et chez ceux atteints de rhumatisme psoriasique.

Il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une sclérose en plaques chez les fumeurs que les non-fumeurs, qui

## es ou situations sont r le tabagisme

se manifesterait à partir d'une consommation de 5 PA. Le risque pourrait atteindre 2,75 après 15 ans de tabagisme.

Pour le lupus, les constatations sont les mêmes : chez le fumeur, les tableaux cliniques sont plus graves et la sensibilité au traitement est diminuée, par augmentation des cytokines inflammatoires et des radicaux libres. En outre, une sensibilisation cutanée par des particules phototoxiques de la fumée a été évoquée.

Dans la sclérodémie, le tabac aggrave les manifestations vasculaires, gastro-intestinales et respiratoires, et le sevrage est fortement recommandé.

### Anomalies sanguines

Le taux d'hémoglobine peut s'élever chez le grand fumeur jusqu'à 17 g/100 ml, voire plus. La polyglobulie est secondaire à l'intoxication oxycarbonée et à la bronchite chronique qui stimulent la production d'EPO.

L'augmentation du nombre des globules blancs polynucléaires est habituelle, parfois jusqu'à 15 G/l, soit le double des chiffres normaux. Elle est due à une stimulation réactionnelle de la moelle osseuse et à une démargination des polynucléaires dont les fonctions anti-infectieuses sont altérées.

La fonction immunitaire des lymphocytes est diminuée.

L'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes sont augmentées. Leur adhésion à un endothélium lésé active la coagulation et favorise la thrombose.

### Action sur l'appareil digestif

**Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Mici) :** Le tabagisme multiplie par deux le risque de développer une maladie de Crohn et aggrave la maladie constituée. Il engendre plus de complications et de récidives et diminue l'effet des traitements, par le biais de l'inflammation et peut-être de la modification de la composition du microbiote intestinal. À l'inverse, la recto-colite hémorragique (RCH), l'autre maladie inflammatoire de l'intestin, est 3 fois moins fréquente chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Et la nicotine pourrait trouver sa place chez des patients atteints de RCH réfractaires à tous les traitements conventionnels.

**Ulcères gastroduodénaux :** le tabagisme contribue à l'apparition d'ulcères en favorisant le développement d'*Helicobacter pylori* par diminution des défenses de la muqueuse et gêne la

cicatrisation en bloquant les prostaglandines qui réparent les lésions.

**Effets néfastes du tabagisme sur le colon:** il facilite la création de diverticules et augmenterait le risque de 34 % chez les fumeurs de moins de 15 cigarettes par jour, mais de 86 % au-delà de ce seuil. Il exerce un effet délétère sur la survenue d'adénomes colorectaux qui font le lit des cancers.

Le risque de **pancréatite aiguë** est en rapport avec la durée du tabagisme. Pour 20 PA, il est du double de celui des non-fumeurs.

Enfin le tabac a un rôle fibrosant sur le foie des patients porteurs d'une hépatite chronique C, indépendamment de la consommation d'alcool, peut-être par le biais d'une surproduction de radicaux libres, et il augmente le risque de cancer du foie.

### Actions sur l'œil

Le tabac est responsable, avec un effet-dose, de plus de cataractes préséniles que le diabète, et les deux sont souvent associés. 600 000 patients sont opérés de la cataracte chaque année en France.

La rétinopathie diabétique, qui conduit à la cécité 2 % des diabétiques, est aggravée par le tabac.

Un cas sur quatre de dégénérescence maculaire de la rétine (DMLA), une maladie dont la prévalence dépasse les 300 000 cas en France, pourrait être lié au tabac. Les symptômes en apparaissent plus précocement, le tabac agit avec un effet-dose par action directe des radicaux libres sur les pigments rétiens ou par effet direct sur la vascularisation.

Une épidémie de neuropathie optique dégénérative a été décrite il y a de nombreuses années à Cuba, à l'origine de laquelle tabagisme et dénutrition ont été incriminés.

### Affections de la bouche et des dents

Le tabac affecte gravement la flore bactérienne résidente de la bouche qui est plus sèche, la muqueuse se kératinise, la salive a des difficultés à la nettoyer. La plaque bactérienne se développe anormalement, les globules blancs remplissent mal leur fonction bactéricide et immunitaire, les médiateurs de l'inflammation augmentent, des bactéries plus virulentes prolifèrent, elles attaquent les gencives puis l'os sous-jacent. Le fumeur est atteint de parodontopathie. Le tabagisme accélère la perte de la denture et le succès des implants est compromis. Un taux d'échec de 20 % a été cité.

### Affections de la sphère ORL

La fumée attaque la muqueuse du nez qui se dessèche et revêt un aspect inflammatoire. Le fumeur développe une rhinite vasomotrice, une rhinorrhée postérieure, et les surinfections rhinosinusiennes et les otites sont plus fréquentes. Les cils olfactifs et vésicules olfactives sont attaqués par les particules toxiques de la fumée.

La fumée entraîne une réduction des bourgeons et papilles gustatifs, elle empêche leur renouvellement. Le fumeur perd en partie le goût et l'odorat, il mange plus salé, plus gras, plus épicé, il boit plus d'alcool, il mange moins de fruits, de légumes, de céréales et de produits laitiers qui lui paraissent fades. Sa disponibilité en antioxydants pour combattre les radicaux libres est réduite.

La voix devient rauque et des polypes peuvent se former sur les cordes vocales.

### Maladies infectieuses

En dehors des risques infectieux, exposés plus haut, des travaux ont permis de cerner d'autres pathologies bactériennes ou virales

facilitées ou aggravées par le tabac : les infections à papillomavirus (HPV), la grippe saisonnière et les infections à staphylocoque doré. La fumée induit une résistance accrue du staphylocoque doré aux antibiotiques et augmenterait le pouvoir invasif de cette bactérie (L. Crotty Alexander, ASM, avril 2015). Les malades infectés par le VIH mourraient actuellement plus de leur tabagisme que de leur virus. La tuberculose progresse dans les pays en développement, ouverts récemment à un marché plus large du tabac.

Pour le Pr Bertrand Dautzenberg, le sevrage tabagique permettrait de diviser globalement par deux le risque d'infections bactériennes.

### Affections de la peau

La peau des fumeurs présente des signes de vieillissement accéléré, particulièrement au niveau du visage dans sa partie moyenne et inférieure, par atteinte du collagène de soutien, atteinte de la microvascularisation et diminution de l'oxygénation tissulaire. L'effet antioestrogénique du tabac agit défavorablement sur la qualité de la peau.

## En conclusion

Le tabagisme exerce ses effets toxiques sur tous les organes et les fonctions de l'organisme par une multitude de mécanismes chimiques, métaboliques et génétiques agissant au cœur même de la cellule. Le sevrage diminue le risque, mais seulement après plusieurs années, et à condition qu'il soit suffisamment précoce pour que les lésions viscérales ne soient pas passées à l'organocité. Les méta-analyses récentes ont permis de mettre en lumière des aspects mal connus de la nocivité du tabac, ce tueur responsable de la plus grande épidémie du XX<sup>e</sup> siècle selon l'OMS.

Si l'on parle souvent de la mortalité liée au tabagisme, on évoque plus rarement sa morbidité qui pèse sur les dernières années de la vie du fumeur, dont l'équilibre sanitaire se décompense brutalement à l'occasion d'un épisode intercurrent, comme une intervention chirurgicale bénigne, un accident domestique ou de la voie publique.

### Erratum

Dans le premier tirage de la *Chronique* n°23, dédiée aux cancers du tabac chez l'adulte, une erreur s'est glissée, page 2. À la dernière phrase de l'encadré, il fallait lire : En France, **1 décès sur 5** est dû au tabac chez l'homme, et non : 1 décès sur 7 (C. Hill, statistiques de l'année 2004).

**Derniers chiffres** : Cette correction est d'autant plus importante que de nouveaux chiffres viennent d'être publiés, par Mesdames C Hill et L. Ribassin-Majed (Service de biostatistique et d'épidémiologie, Inserm, Gustave Roussy) confirmant les travaux récents sur la gravité croissante des conséquences du tabagisme. Dans cet article sur l'évolution de la part des décès liés au tabac en France entre 1980 et 2010, elles révèlent qu'en 2010, le tabac a tué 78 000 personnes, et chez les 35-69 ans, 1 homme sur 3 et 1 femme sur 7. Le nombre de femmes victimes du tabac est en très forte augmentation : il est passé de 2 700 en 1980 à 19 000 en 2010. (The European Journal of Public Health, mai 2015).

## La Chronique du Dr Mesny

Ce bulletin de santé est édité par l'association Les Droits des Non Fumeurs. Il est rédigé par le docteur Jeanne Mesny, membre du conseil d'administration de l'association.

N° ISSN : 2256-621X

juillet 2015

Association DNF

13 rue d'Uzès

75 002 PARIS

Tel/Fax : 01 42 77 06 56

www.dnf.asso.fr

