

Effets généraux du tabagisme sur la santé – connaissances importantes pour la pratique de la médecine dentaire (I)

1^{re} partie: Maladies pulmonaires et autres affections malignes

Mots-clés: tabagisme, consommation de tabac, BPCO, cancer du poumon, sevrage tabagique et désaccoutumance au tabac

MATTHIAS KRÜLL¹
MICHAEL M. BORNSTEIN²
ULRICH P. SAXER³
CLEMENS WALTER⁴
CHRISTOPH A. RAMSEIER⁵

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

² Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

³ Prophylaxezentrum Zürich

⁴ Klinik für Parodontologie, Endodontologie und Kariologie, Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel

⁵ Dept. of Periodontics and Oral Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, USA



Correspondance

D^r méd. habil. Matthias Krüll
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Infektiologie und Pneumologie
Charité, Universitätsmedizin Berlin
Augustenburgerplatz 1
D-13353 Berlin
Tél. +49-30-450-553052
Fax +49-30-450-553906
E-mail: matthias.krueell@charite.de
Traduction française: Jacques Rossier

Image en haut: Carcinome bronchique dans le 6^e segment droit d'un diamètre de 3 cm (stade T2). Radiographie du thorax sur deux plans.

Résumé Cette cinquième partie d'une série de publications de la Task force du projet «Tabagisme – Intervention au cabinet dentaire» sur le thème «Tabagisme et médecine dentaire» est consacrée aux effets généraux du tabagisme sur la santé. Une augmentation marquée de la morbi-mortalité d'un grand nombre de maladies cardiovasculaires et pulmonaires a été documentée en relation avec le tabagisme. Dans le présent travail, l'accent a été mis sur les arrière-plans épidémiologiques et les bases physiopathologiques des maladies pulmonaires associées au taba-

gisme, notamment la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer du poumon. De plus, la relation entre la consommation de tabac et l'incidence augmentée d'autres tumeurs malignes est discutée. Il est aujourd'hui indubitable que le tabagisme est la cause évitable la plus fréquente de l'augmentation de l'incidence de la BPCO et du cancer pulmonaire. Il a été également démontré, dans le monde entier, que le sevrage tabagique permet d'obtenir une diminution importante de l'incidence de ces maladies.

Introduction

Environ 50 à 75% de l'ensemble des fumeurs meurent des conséquences du tabagisme. Au plan mondial, cela représente en gros 5 millions de décès prématurés par année (EZZATI & LOPEZ 2003; PROCTOR 2004), dont 10 000 en Suisse. Ce qui correspond, en Suisse, à 15% de l'ensemble des décès (FREI 1998; OMS 2006). Par rapport aux non-fumeurs, l'espérance de vie des fumeurs est réduite en moyenne de 10 à 15 ans (DOLL ET COLL. 2004).

Au plan mondial, on observe une nette augmentation du pourcentage de fumeurs dans la population générale, notamment chez les jeunes et chez les femmes. En moyenne, les jeunes commencent maintenant à fumer quotidiennement à l'âge de 15 ans. L'espérance de vie des jeunes fumeurs est même réduite de 23 ans par rapport aux non-fumeurs (*The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General 2004*). Le tabagisme est ainsi considéré comme la plus fréquente des causes de mort évitables.

Une nette augmentation de la morbi-mortalité d'un grand nombre de maladies cardiovasculaires et pulmonaires a été documentée en relation avec la consommation chronique de tabac (JEE ET AL. 1999). La relation entre la consommation de tabac par inhalation de la fumée et l'incidence augmentée de tumeurs malignes (VINEIS ET COLL. 2004) et de certaines maladies chroniques ADDIN(reflux gastro-œsophagien (RGO), ulcère peptique, ostéoporose) est considérée aujourd'hui comme certaine, tout comme l'augmentation de l'incidence des complications lors de la grossesse et dans le domaine de la périnatalogie (*The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General 2004*).

Tabagisme passif

En Europe, il a été démontré que la proportion des personnes exposées régulièrement au tabagisme passif est d'environ 27% (JANSON ET COLL. 2006). Le tabagisme passif est constitué dans une proportion d'environ 20% par le flux primaire principal exhalé par le fumeur, et dans une proportion de 80%, par le flux (ou courant) secondaire, qui se répand directement dans l'atmosphère à partir de la cigarette allumée. C'est surtout le flux secondaire qui est particulièrement riche en substances cancérigènes et toxiques. Le tabagisme passif s'accompagne également d'un risque important pour la santé (EUROPEAN RESPIRATORY 2006; RAUPACH ET COLL. 2006). Par exemple, l'exposition chronique au tabagisme passif augmente de 15 à 30% le risque de cancer du poumon ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (JAAKKOLA 2002; VINEIS ET COLL. 2005). L'influence du tabagisme passif sur la mortalité n'est pas encore clairement établie; selon de nouvelles évaluations, plus de 15 000 personnes (dont 4000 non-fumeurs) meurent chaque année en Allemagne des conséquences de l'exposition au tabagisme passif (EUROPEAN RESPIRATORY 2006; RAUPACH ET COLL. 2006). Cependant, cette problématique est documentée de manière lacunaire et il faut s'attendre à l'existence de nombreux cas non enregistrés.

Maladies pulmonaires

Le tabagisme entraîne une augmentation de la mortalité consécutive à de nombreuses affections pulmonaires: environ 85% de l'ensemble des cas de cancer du poumon sont associés à l'inhalation chronique de la fumée du tabac; il en est de même pour environ 70% des carcinomes des voies respiratoires supérieures et 80% de l'ensemble des cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (PARROTT ET COLL. 1998; TAGER & SPEIZER 1976). La survenue et respectivement la progression de mala-

dies telles que l'hyperréactivité bronchique, l'asthme bronchique, les bronchiectasies et l'emphysème pulmonaire sont favorisées par l'exposition chronique à la fumée du tabac.

Les maladies infectieuses telles que la bronchite aiguë, l'influenza, les pneumonies, en particulier les pneumonies à pneumocoques chez les patients jeunes immunocompétents ainsi que la tuberculose sont plus fréquentes chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs, de même que différentes maladies pulmonaires interstitielles (fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), pneumonie interstitielle desquamative (PID), pneumopathie interstitielle associée à une bronchiolite (RB-ILD), pneumoconioses et syndrome de Goodpasture (GNRP = glomérulonéphrite rapidement progressive associée à une atteinte pulmonaire) (cf. tab. I) (ARCAVI & BENOWITZ 2004; CRAIG ET COLL. 2004; DEN BOON ET COLL. 2005; GAJALAKSHMI ET COLL. 2003; NAGAI ET COLL. 2000; NUORTI ET COLL. 2000). Par ailleurs, l'histiocytose X pulmonaire (ou histiocytose à cellules de Langerhans) s'observe exclusivement chez les fumeurs; pour une synthèse de cette affection, cf. également (CAMINATI & HARARI 2006; RYU ET COLL. 2001).

Physiopathologie des maladies pulmonaires associées au tabagisme

L'exposition chronique à la fumée du tabac influence de diverses manières la structure et la fonction des voies respiratoires centrales et périphériques, des alvéoles, mais aussi des capillaires et du système immunitaire. La fumée du tabac induit une perte des cils de l'épithélium respiratoire, une hypertrophie des glandes muqueuses et une hyperplasie des cellules caliciformes (mucosécrétrices) de l'épithélium bronchique. L'exposition répétée des muqueuses à la fumée du tabac induit en outre progressivement une réaction inflammatoire chronique de la muqueuse et de la sous-muqueuse bronchique, caractérisée par une activation accrue et constante des polynucléaires neutrophiles (PN), des macrophages et des lymphocytes CD8+ (BARNES 2003). Simultanément, de nombreux mécanismes pulmonaires locaux anti-inflammatoires, antioxydants et antiprotéolytiques sont inactivés par différentes substances contenues dans la fumée du tabac (fig. 1). Dans le cadre de cette augmentation de l'activation leucocytaire, on observe une libération accrue de métabolites oxygénés réactifs tels que l'anion superoxyde (O_2^-), H_2O_2 , le radical hydroxyl (OH^\cdot), le radical peroxy (LOO^\cdot), ou le peroxy-nitrite ($ONOO^\cdot$) (MACNEE 2001; RAHMAN 2005). Chaque bouffée de fumée d'une cigarette contient environ 10^{17} molécules réactives correspondant à des métabolites oxygénés. Le stress oxydant dans les poumons des patients atteints de BPCO est ainsi augmenté de plusieurs fois par rapport aux sujets sains, mais aussi par rapport aux fumeurs ne présentant pas d'obstruction des voies respiratoires (MACNEE 2005). Des études cliniques ont montré chez des patients fumeurs atteints de BPCO des taux plus élevés d' H_2O_2 , de peroxy-nitrite et de nitrotyrosine dans le condensat de l'air expiré, comparativement à des ex-fumeurs atteints de BPCO ou à des non-fumeurs (ICHINOSE ET AL. 2000, PETRUZZELLI ET AL. 1997).

Par ailleurs, une série de protéases (c'est-à-dire d'enzymes protéolytiques) jouent également un rôle central dans la pathogenèse de la BPCO et de l'emphysème pulmonaire; c'est le cas notamment de la PMB-élastase, de la cathepsine, de la protéinase-3, des métalloprotéinases matricielles et de la trypsine, qui sont libérées par les leucocytes activés par la fumée de cigarette (BARNES 2004; HOGG 2004). Dans les conditions physiologiques, l'activité de ces protéases est en équilibre avec l'activité d'une série d'antiprotéases (alpha-1-antitrypsine), SLPI (Secretory Leukocyte Proteinase Inhibitor). La libération aug-

Tab.1 Maladies pulmonaires dont l'incidence est augmentée en relation avec le tabagisme.

Maladies pulmonaires	Références (à titre d'exemple)
Cancer du poumon (carcinome bronchique, CB): Carcinome bronchique à petites cellules, SCLC, 20% de l'ensemble des cas Carcinome non bronchique à petites cellules, NACP, 80% de l'ensemble des cas: Adénocarcinome, 40% Carcinome épidermoïde, 25% Carcinome à grandes cellules, 15%	(BURNS et coll. 1996 ; DE VITA 1997 ; NEWCOMB & CARBONE 1992)
Bronchite aiguë	(ARCAVI & BENOWITZ 2004)
Bronchopneumopathie chronique obstructive, BPCO	(BARNES 2000, HOGG 2004)
Influenza	(ARCAVI & BENOWITZ 2004)
Pneumonies (à pneumocoques)	(NUORTI et coll. 2000)
Tuberculose	(DEN BOON et coll. 2005, GAJALAKSHMI et coll. 2003)
Bronchiectasies	(HOGG et coll. 2004)
Emphysème associé au déficit en alpha-1-antitrypsine	(HOGG et coll. 2004, STOLLER & ABOUSSOUAN 2005)
Hyperréactivité bronchique	(FLOREANI & RENNARD 1999)
Asthme bronchique	(FLOREANI & RENNARD 1999, THOMSON et coll. 2004)
Pneumoconioses	(ARCAVI & BENOWITZ 2004)
Maladies pulmonaires interstitielles: fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) pneumonie interstitielle desquamative (PID) bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (RB-ILD)	(CRAIG et coll. 2004, NAGAI et coll. 2000, RYU et coll. 2001)
Syndrome de Goodpasture (glomérulonéphrite rapidement progressive)	(NAGAI et coll. 2000)
Histiocytose X pulmonaire (Histiocytose à cellules de Langerhans)	(CAMINATI & HARARI 2006)

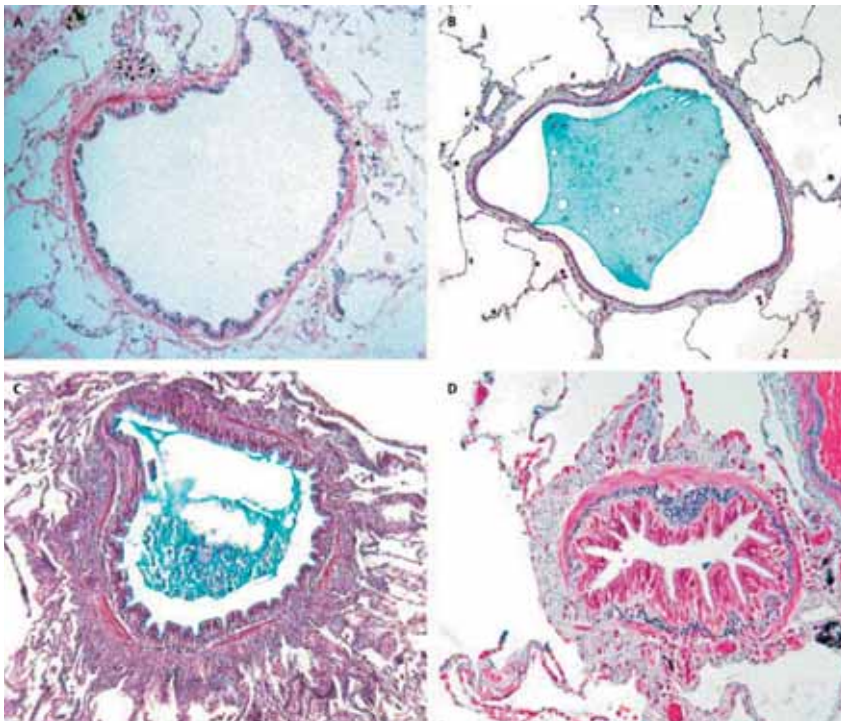


Fig.1 Images histologiques de l'obstruction des voies respiratoires de petit calibre. (A) Bronchiole normale. (B) Bronchiole remplie par un bouchon muqueux, avec quelques cellules inflammatoires. (C) Inflammation aiguë d'une bronchiole dont la paroi est nettement épaissie. La lumière contient un exsudat inflammatoire riche en mucus et en cellules inflammatoires. (D) Bronchiole dont la lumière est nettement réduite en conséquence de l'épaississement et du remaniement fibreux pariétal dans le cadre d'une réaction inflammatoire chronique (débutante). Modifié d'après Hogg (HOGG 2004).

mentée et l'activation des protéases chez les fumeurs entraînent une rupture de l'équilibre entre les molécules à effet protéolytique et antiprotéolytique, avec pour conséquence une augmentation de l'activité protéolytique. Ce processus physiopathologique correspond au concept «protéase-antiprotéase» du développement de l'emphysème (SHAPIRO & INGENITO 2005). Ce processus entraîne une raréfaction progressive du paren-

chyme pulmonaire, essentiellement en raison de la destruction progressive de l'élastine, accompagnée d'une perte irréversible de l'élasticité des voies respiratoires centrales et périphériques. Ce qui entraîne un remaniement emphysémateux du parenchyme pulmonaire, avec diminution de la surface active permettant les échanges gazeux, perturbation consécutive de la barrière pulmonaire et obstruction progressive des voies respi-

ratoires (HOGG ET COLL. 2004; SAETTA ET COLL. 2001; SHAPIRO & INGENITO 2005). La fonction centrale de ce concept protéase-antiprotéase apparaît de manière particulièrement claire chez les personnes qui présentent un déficit héréditaire homozygote en alpha-1-antitrypsine. Ces patients (non traités) développent déjà à un âge précoce un emphysème pulmonaire panlobulaire (c'est-à-dire caractérisé par une destruction diffuse et homogène des alvéoles dans l'ensemble des lobules) avec une restriction irréversible grave de la fonction pulmonaire.

De plus, l'expression des récepteurs Toll-like (TLR) à la surface des macrophages alvéolaires est réduite chez les fumeurs, avec pour conséquence une hyporéactivité pulmonaire par rapport à certaines structures potentiellement pathogènes: molécules microbiennes, endotoxines lipopolysaccharidiques (LPS), mycotoxines, motifs CpG ou encore ADN bactérien. La cause réside dans l'exposition chronique des voies respiratoires aux endotoxines bioactives contenues en grandes quantités dans la fumée de cigarette. Celles-ci induisent une régulation négative (down regulation) de l'expression des TLR à la surface des macrophages alvéolaires, ce qui entraîne une tolérance à l'égard de ces endotoxines. Le mécanisme exact de cette régulation négative n'est pas encore élucidé. Conséquence de ce mécanisme: la colonisation chronique des voies respiratoires par de nombreuses bactéries. Il est intéressant de relever à cet égard que cette hyporéactivité pulmonaire explique que les fumeurs soumis à une exposition intense et durable à des allergènes développent nettement moins souvent des signes d'alvéolite allergique exogène (AAE) (DROEMANN ET COLL. 2005).

Outre le fait de favoriser le développement d'altérations inflammatoires chroniques, notamment au niveau de la muqueuse respiratoire, la fumée de cigarette contient différentes substances qui sont également en mesure d'induire la transformation métaplasique de l'épithélium respiratoire pluristratifié cilié en épithélium pavimenteux stratifié, puis en carcinome *in situ* (Cis), aboutissant au carcinome bronchique invasif, c'est-à-dire au cancer du poumon. Même si le mécanisme précis reste peu clair et qu'une séquence analogue à la transformation d'un adénome en carcinome (comparable à celle de l'adénocarcinome colorectal) n'a pas été clairement identifiée, la carcinogenèse en différentes étapes est bien documentée et largement acceptée par les spécialistes. Par ailleurs, certains aspects liés au polymorphisme génétique peuvent également jouer un rôle central dans l'apparition des maladies pulmonaires (DE VITA 1997; WISTUBA 2007).

1. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Au plan mondial, la BPCO est l'une des causes de mort les plus fréquentes. L'étude «Global Burden of Disease» pronostique son passage de la sixième place en 1990 à la troisième place en 2020, et ce particulièrement chez les femmes (*Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD* 2006, JEMAL ET COLL. 2005; LOPEZ ET COLL. 2006; MURRAY & LOPEZ 1997) (fig. 2).

La cause principale de cette augmentation de la mortalité liée à la BPCO est surtout l'expansion de la consommation de tabac. Les fumeurs représentent environ 80% de l'ensemble des cas de BPCO (PARROTT ET COLL. 1998; TAGER & SPEIZER 1976). L'affirmation souvent citée selon laquelle «seulement» 15 à 20% de l'ensemble des fumeurs développeraient au cours de leur vie les critères cliniques et fonctionnels de la BPCO prête à confusion. En effet, ces chiffres sont nettement sous-estimés (BARNES 2000; RENNARD & VESTBO 2006). Un pourcentage beaucoup plus élevé de fumeurs développeront, s'ils poursuivent leur consommation tabagique, les signes d'une fonction pul-

monaire «anormale» (LOKKE ET COLL. 2006). Cependant, l'évolution de la BPCO suit rarement un schéma typique linéaire, selon le postulat de Flechter et Peto (FLETCHER & PETO 1977) (fig. 3).

Le risque de BPCO est dose-dépendant; il est corrélé à l'âge du début de la consommation tabagique et à la quantité cumulée évaluée en «paquets-années» (un «paquet-année» cor-

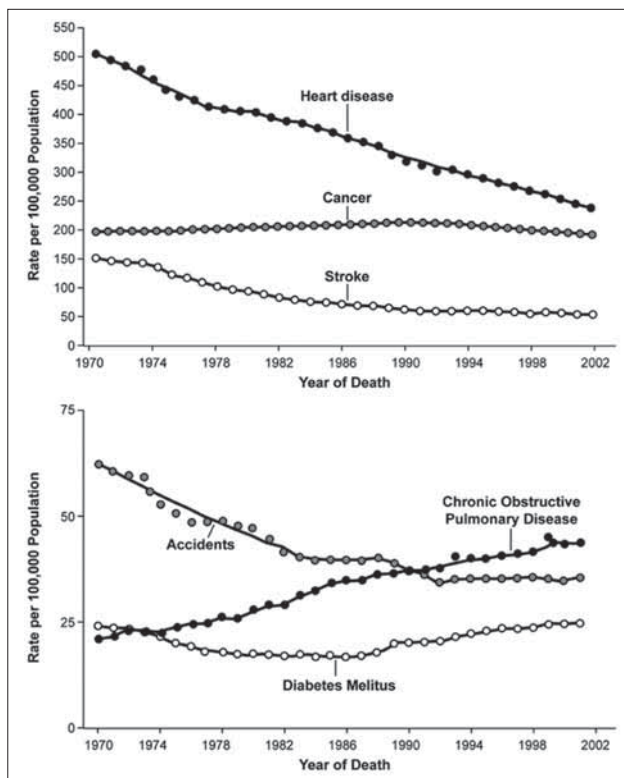


Fig. 2 Evolution des causes de mort en fonction de l'âge pour les six causes de mort les plus fréquentes aux USA, de 1970 à 2002: maladies cardiovasculaires (Heart disease), cancer (Cancer), ictus (Stroke), accidents (Accidents), bronchopneumopathie chronique obstructive (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), diabète sucré (Diabetes Mellitus). Modifié d'après Jemal (JEMAL et coll. 2005).

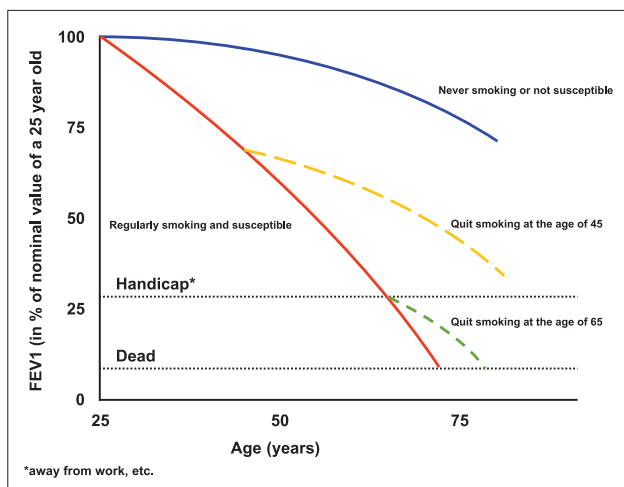


Fig. 3 VEMS (= FEV1): Volume expiratoire maximal au cours de la 1^{re} seconde. Evolution du VEMS (= FEV1) des fumeurs de sexe masculin en fonction des habitudes de consommation tabagique et de la prédisposition personnelle. Modifié d'après Fletcher & Peto (FLETCHER & PETO 1977).

respond à la consommation d'un paquet ou 20 cigarettes par jour pendant une année), ainsi qu'au statut actuel par rapport au tabagisme (fumeur ou ex-fumeur) (BURROWS ET COLL. 1977).

La BPCO est une maladie à déterminisme polygénétique, qui représente un exemple typique d'interaction entre des facteurs de prédisposition génétiques et des facteurs exogènes (environnementaux). A part les mécanismes pathogéniques mentionnés ci-dessus, nous ne disposons pas encore d'une explication détaillée relative au développement de la BPCO et à l'importance des différents déficits génétiques (SILVERMAN ET COLL. 2002). Le déficit en alpha-1-antitrypsine (homozygote et hétérozygote) est considéré actuellement comme le facteur de risque génétique le mieux caractérisé qui s'accompagne, chez les fumeurs, d'une augmentation du risque d'être atteint par cette maladie (BLANCO ET AL. 2006, STOLLER & ABOUSSOUAN 2005) (fig. 4).

En raison de la réaction inflammatoire chronique évoquée ci-dessus, les fumeurs présentent une augmentation des symptômes respiratoires tels que la toux chronique, l'hypersécrétion bronchique, les râles ronflants et les ronchi, ainsi que la dyspnée. L'obstruction progressive des voies respiratoires entraîne généralement une diminution du volume expiratoire maximal au cours de la première seconde (VEMS), ainsi qu'une diminution annuelle plus importante (doublée) du VEMS comparativement aux non-fumeurs ou aux ex-fumeurs. Cet effet est dose-dépendant, et nettement plus marqué chez l'homme que chez la femme (fig. 5) (ANTHONISEN ET COLL. 2002; FLETCHER & PETO 1977; XU ET COLL. 1992).

La poursuite de la consommation de nicotine s'accompagne d'une augmentation du nombre d'exacerbations de la BPCO. Il s'agit de poussées aiguës caractérisées par une augmentation marquée de l'activité inflammatoire au niveau des voies respiratoires centrales et périphériques. Ces exacerbations se manifestent cliniquement par une péjoration de la symptomatologie pulmonaire avec augmentation des expectorations, de la toux et de la dyspnée, et avec dyscoloration des expectorations. Différents pathogènes peuvent être les facteurs déclenchants (virus, bactéries), de même que la seule augmentation du nombre de cigarettes fumées (DROST ET COLL. 2005; WEDZICHA 2002). Pendant les exacerbations, on observe surtout du fait de l'obstruction marquée des voies respiratoires une hyperinflation pulmonaire marquée, accompagnée d'une diminution nette du flux expiratoire (PARKER ET AL. 2005). Comparativement aux non-fumeurs, les fumeurs ont un risque 2 à 20 fois plus élevé de mourir de la BPCO ou de ses conséquences au cours de

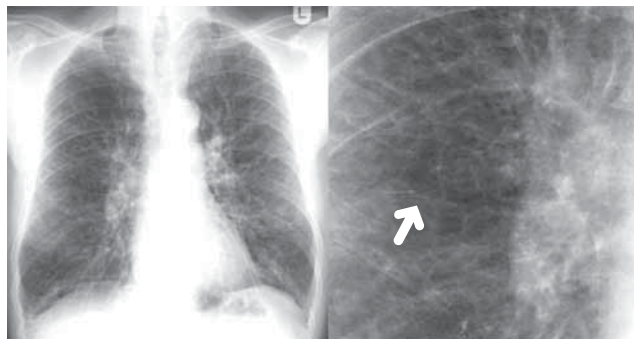


Fig. 4 Radiographie du thorax et agrandissement partiel du champ moyen droit. On reconnaît une trame bronchovasculaire irrégulière en tant que signe d'un état cicatriciel après infections récidivantes. De plus, on reconnaît les signes typiques d'emphysème pulmonaire avec une hypertransparence pulmonaire, des coupes diaphragmatiques aplaties et des espaces intercostaux élargis avec horizontalisation des côtes.

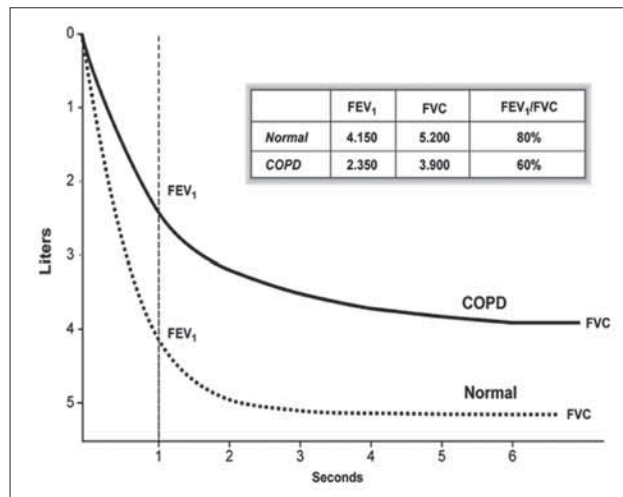


Fig. 5 VEMS (= FEV₁): Volume expiratoire maximal au cours de la 1^{re} seconde. FVC: Capacité vitale forcée. BPCO (= COPD): bronchopneumopathie chronique obstructive (= Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Comparaison du VEMS (= FEV₁) entre une personne en bonne santé et un patient atteint de BPCO (= COPD). Modifié d'après GOLD 2006 (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2006).

l'évolution de la maladie (DOLL & PETO 1976). Cependant, 30 à 50% des patients atteints de BPCO ne parviennent pas à arrêter de fumer, malgré la progression de la maladie et l'augmentation des exacerbations liées à la poursuite de l'exposition chronique à la fumée du tabac.

2. Carcinomes pulmonaires

Au plan mondial, le cancer du poumon (ou carcinome bronchique) est le cancer le plus fréquent chez l'homme, alors que chez la femme, il représente la troisième tumeur maligne du point de vue de la fréquence, après le cancer du sein et le cancer du côlon. L'histopathologie distingue les carcinomes «à petites cellules» («small cell lung cancer», SCLC, environ 20% de l'ensemble des cancers du poumon) et les cancers du poumon «non à petites cellules» (NAPC), comprenant notamment les adénocarcinomes (40%), les carcinomes épidermoïdes (25%) et les carcinomes à grandes cellules (15%) (fig. 6, 7).

L'incidence des cancers pulmonaires au plan mondial augmente chaque année d'environ 0,5%. Chaque année, environ un million de personnes meurent des conséquences directes ou indirectes du cancer du poumon (*The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General* 2004). Il s'agit donc



Fig. 6 Carcinome bronchique dans le 6^e segment droit d'un diamètre de 3 cm (stade T2). Radiographie du thorax sur deux plans.

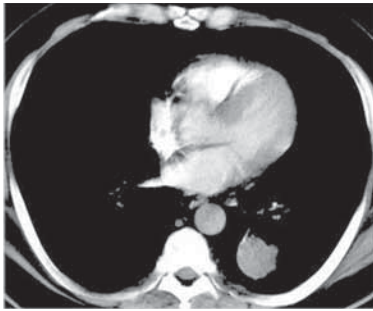


Fig. 7 Carcinome bronchique dans le 6e segment gauche, de 3 cm de diamètre (stade T2). Image obtenue par scanner avec produit de contraste (fenêtre médiastinale).

de la cause de mort par cancer la plus fréquente dans le monde occidental – avec une tendance à la diminution chez l'homme et une nette tendance à l'augmentation chez la femme. En Suisse également, le carcinome bronchique est le type de cancer le plus fréquent chez l'homme. Chez la femme, il arrive en quatrième position. En 2001, ce diagnostic a été posé en Suisse chez 2400 hommes et 800 femmes (en chiffres ronds). A partir du milieu des années 1990, le nombre annuel des nouveaux cas a présenté légère une tendance à diminuer chez l'homme, alors que chez la femme, il continue à augmenter chaque année d'environ 3%. L'incidence spécifique en fonction de l'âge montre, comme pour beaucoup d'autres cancers localisés dans d'autres organes, une augmentation constante à partir de l'âge de 40 ans, avec une incidence maximale comprise entre 75 et 80 ans. L'âge moyen des patients atteints d'un cancer du poumon est de 69 ans (BURNS ET COLL. 1996).

Seule une minorité de ces patients peuvent bénéficier d'un traitement à visée curative. Dans la majorité des cas, les patients atteints d'un cancer pulmonaire ne peuvent bénéficier que de mesures palliatives.

La fumée de cigarette, aussi bien chez les fumeurs actifs que passifs, est responsable de 87% de l'ensemble des cancers pulmonaires (90% chez l'homme et 79% chez la femme) (CAPEWELL ET COLL. 1991; WINGO ET COLL. 1999). Environ 16% de l'ensemble des fumeurs et 9% des fumeuses présenteront un cancer du poumon. Ainsi, le cancer pulmonaire est la tumeur maligne la plus facile à éviter.

Historiquement, l'hypothèse selon laquelle la fumée de cigarette constitue une cause fréquente dans l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon a été formulée pour la première fois par Adler en 1912 (ADLER 1912). Ce n'est qu'en 1950 que Doll et Hill ont mis en évidence une relation épidémiologique entre l'augmentation de la mortalité par carcinome pulmonaire et l'exposition chronique à la fumée de cigarette (DOLL & HILL 1950). Peu après, ces données ont été confirmées par Wynder et coll. (WYNDER & GRAHAM 1951).

Sur la base d'un grand nombre d'études prospectives et rétrospectives, la relation causale entre l'inhalation chronique de la fumée de cigarette et la survenue du carcinome pulmonaire a été définitivement établie en 1964 par le *Surgeon General Report (Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Health Service 1964)*. Le tabagisme est considéré aujourd'hui comme la cause principale du cancer pulmonaire, quel que soit son type histologique et aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Le risque de cancer du poumon est proportionnel à la dose cumulative; il augmente en fonction du nombre de cigarettes fumées exprimé en «paquets-années» («pack-years») (MATTSON ET COLL. 1987). Les personnes qui fument 40 cigarettes par jour ont un risque doublé par rapport à celles qui ne fument que 20 cigarettes par jour. Les individus qui commencent à fumer avant l'âge de 15 ans ont un risque quadruplé par rapport à

ceux qui ne commencent qu'après l'âge de 25 ans. Par rapport aux non-fumeurs, le risque relatif de cancer du poumon est 10 à 30 fois plus élevé chez les fumeurs chroniques. Pour la même dose et la même durée de la consommation tabagique, les femmes ont un risque relatif nettement plus élevé que les hommes (SAMET 1991). D'autres études ont démontré par la suite que la quantité absolue de goudron et de nicotine par cigarette ne joue à cet égard qu'un rôle secondaire. Ainsi, les cigarettes «légères» à contenu réduit en goudron et en nicotine, introduites sur le marché à partir des années 1990, n'ont pas entraîné une diminution du risque de cancer pulmonaire. Les fumeurs de cigarettes légères obtiennent le «shoot» («kick») à la nicotine en inhalant très profondément la fumée, augmentant ainsi l'apport des carcinogènes dans les poumons. Comme la quantité de nicotine contenue dans les cigarettes légère est réduite, la personne présentant une dépendance à la nicotine s'habitue à fumer un plus grand nombre de cigarettes (BOFFETTA ET COLL. 1998). De même, il n'a pas été possible de mettre en évidence à cet égard une différence entre les cigarettes avec ou sans filtre. Il a été observé que la pathogenèse de certains cancers pulmonaires passe tout d'abord par la transformation (métaplasie) de l'épithélium respiratoire pseudostratifié cilié en épithélium métaplasique, puis dysplasique, évoluant ensuite en carcinome *in situ* (Cis), puis en carcinome pulmonaire invasif. D'autres mécanismes physiopathologiques sont discutés, et le déroulement exact de la transformation maligne n'est pas encore déterminé avec précision. Parmi les 50 substances carcinogènes dont la présence a été démontrée dans la fumée de cigarette, il a cependant été démontré pour certaines qu'elles étaient capables d'induire une transformation directe du génome des cellules épithéliales. Denissenko et coll. ont mis en évidence une atteinte induite par le benzo[a]pyrène au niveau de trois loci sur le gène de suppression tumorale p53 (DENISSENKO ET COLL. 1996). Smith et coll. ont montré ensuite que les hydrocarbures polycycliques aromatiques apparentés au benzo[a]pyrène induisent des altérations au niveau de plusieurs «points chauds de mutations» (hotspots) relatifs au carcinome bronchique (SMITH ET AL. 2000). Malgré tous les efforts réalisés ces dernières années dans le domaine de la prévention, du diagnostic et du traitement, le pronostic du cancer bronchique est toujours déplorable. Selon le type histologique, la survie à 5 ans des patients traités n'est guère que de 10 à 15% dans les meilleures statistiques (BREATHNACH ET COLL. 2001; LASSEN ET COLL. 1995). La cause principale de ce mauvais pronostic réside dans le fait que le cancer du poumon n'entraîne pas de symptômes précoces caractéristiques. Lorsque le diagnostic est posé, un traitement à visée curative n'est envisageable que dans 60% des cas. Lors d'hémoptysies ou de parésie récurrentielle au moment du diagnostic initial, la survie à cinq ans n'est alors que de 0 à 1%. Lorsque la tumeur est découverte en tant que foyer rond pulmonaire à la radiologie (trouvaille fortuite chez seulement 10% environ des patients), cette proportion est alors d'environ 19% (HERTH & BECKER 2001; HERTH ET COLL. 2004). C'est pourquoi les examens de dépistage systématique ont suscité de grands espoirs (par exemple par scanner thoracique), afin de diagnostiquer la tumeur à un stade précoce pour améliorer les chances de survie (SPIRO & PORTER 2002).

Autres tumeurs malignes

D'autres études ont montré par ailleurs qu'il existe non seulement une relation causale directe entre l'exposition chronique à la fumée de cigarette et l'augmentation de l'incidence du

cancer pulmonaire, mais que le tabagisme est également associé à une augmentation de l'incidence des carcinomes de la cavité buccale (BORNSTEIN ET COLL. 2006), du larynx, de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas, ainsi que des reins, de la vessie et du col utérin. Le sevrage tabagique définitif entraîne une réduction de ce risque au cours des années suivantes (VINEIS ET COLL. 2004). Certes, le risque de développer l'une de ces tumeurs malignes en relation avec le tabagisme est plus faible que le risque de carcinome bronchique, et pourtant, on observe chez les fumeurs un risque augmenté de survenue d'un deuxième carcinome associé au tabagisme (*The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General* 1990). Les causes de cette incidence augmentée de différents types de cancers chez les fumeurs ne sont pas encore élucidées. Selon une hypothèse, de nombreuses substances cancérigènes contenues dans la fumée de tabac sont très lipophiles et se retrouvent dès lors également dans le sang, à des taux élevés. Ainsi, il est possible que la dissémination systémique et le dépôt de ces substances dans des organes éloignés des poumons y entraînent également des effets cancérigènes. Le développement d'une deuxième tumeur associée au tabagisme peut alors se manifester dans un terrain présentant une susceptibilité particulière, génétiquement déterminée, à l'effet de ces substances (WISTUBA 2007).

Bénéfices du sevrage tabagique pour le système respiratoire

Un grand nombre des altérations physiopathologiques mentionnées ci-dessus semblent réversibles. Différentes études ont montré que huit heures après la dernière cigarette, la concentration expiratoire de monoxyde de carbone est à nouveau normale, qu'après environ 48 heures on observe une intensification du goût et de l'odorat, et qu'après 72 heures, on peut mettre en évidence une première amélioration mesurable de la fonction respiratoire (*The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General* 1990, MOLLER ET COLL. 2002). Ces effets liés à la désaccoutumance tabagique sont indépendants de l'âge; il vaut donc la peine d'arrêter de fumer à n'importe quel âge (HERMANSON ET COLL. 1988).

Les programmes de désaccoutumance tabagique peuvent avoir des conséquences importantes pour l'évolution à long terme de la BPCO. C'est ce qu'a montré pour la première fois une étude approfondie réalisée dans les années 1990, la «Lung Health Study». Il s'agissait d'une étude clinique prospective randomisée sur la désaccoutumance tabagique, réalisée avec 5887 volontaires présentant une obstruction encore asymptomatique des voies respiratoires. Ces patients présentaient cependant des signes d'obstruction bronchique légère à modérée. Au cours de la première année, le sevrage tabagique réussi s'est accompagné d'une augmentation du VEMS. La diminution annuelle ultérieure du VEMS a été de moitié moins élevée chez les patients restés abstinents par rapport aux participants de l'étude qui n'avaient pas arrêté de fumer (ANTHONISEN ET COLL. 1994; SCANLON ET COLL. 2000). Lors de la réévaluation réalisée 14,5 ans plus tard, la mortalité s'est révélée nettement plus faible dans le groupe des patients ayant participé à un programme de désaccoutumance tabagique, comparativement au groupe contrôle (ANTHONISEN ET COLL. 2005). Outre une amélioration des symptômes obstructifs, il a également été observé une nette régression de la toux et des expectorations (BUIST ET COLL. 1976; KANNER ET COLL. 1999; STEIN ET COLL. 2005). De même, les infections des voies respiratoires inférieures ont eu une répercussion négative sur l'évolution subséquente du

VEMS chez les fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs ou les ex-fumeurs (KANNER ET COLL. 2001). Wagena et coll. ont montré par ailleurs que les effets bénéfiques du sevrage tabagique sont plus marqués chez la femme que chez l'homme (WAGENA ET AL. 2004).

Du point de vue de l'évolution du VEMS et de l'influence sur les symptômes respiratoires, la réduction de la consommation de tabac n'exerce pas d'effets significatifs; les résultats sont donc nettement inférieurs à ceux obtenus grâce à l'abstinence complète (SIMMONS ET AL. 2005). La réduction de la consommation ne peut donc pas être considérée comme une alternative à l'abstinence totale.

De même, le risque de carcinome pulmonaire diminue progressivement après le sevrage tabagique (SAMET 1991). La réduction du risque est fonction de la durée de l'abstinence. Les ex-fumeurs avec une durée d'abstinence de plus de 15 ans présentent une réduction du risque de 80 à 90% par rapport aux fumeurs persistants (PETO ET AL. 2000). Un effet significatif n'est cependant obtenu à cet égard qu'après cinq ans d'abstinence tabagique (NEWCOMB & CARBONE 1992). Godtfredsen et coll. ont montré dans une étude réalisée avec 20 000 patients que la réduction de la consommation de tabac a également un effet sur le risque de cancer pulmonaire (GODTFREDSSEN ET COLL. 2005). De plus, il a été confirmé à plusieurs reprises que le sevrage tabagique s'accompagne d'une rémission de l'histiocytose X (une maladie pulmonaire interstitielle qui n'est observée que chez les fumeurs), ainsi que d'une amélioration des bronchiolites (qui s'observent surtout chez les fumeurs) (KING & TH 2003; VON ESSEN ET COLL. 1990).

Les avantages de la désaccoutumance tabagique sont maintenant aussi bien documentés que les risques liés au tabagisme. Cependant, ces faits restent manifestement peu connus, ou mal acceptés, de sorte que 25% des Américains des États-Unis, par exemple, continuent à fumer. De même, la prévalence du tabagisme est restée largement inchangée depuis 1990, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Conclusion

L'exposition chronique à la fumée de tabac, c'est-à-dire le tabagisme actif ou passif, est associée à une nette augmentation de la morbi-mortalité de nombreuses maladies pulmonaires; elle est considérée dans le monde entier comme la cause la plus importante et la plus fréquemment évitable de décès consécutif à la BPCO ou au cancer du poumon.

Outre des dommages importants sur la santé, avec une réduction moyenne de l'espérance de vie comprise entre 10 et 15 ans, le tabagisme est la cause de dommages importants sur le plan de la santé publique, sous forme de coûts sanitaires directs et indirects, d'une part, et d'une diminution de la productivité due à la maladie, d'autre part. La désaccoutumance tabagique est donc une démarche extrêmement efficace, tant sur le plan de la santé individuelle que du point de vue de l'économie de la santé.

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre du projet «Tabagisme – Intervention au cabinet dentaire» du programme national en faveur de l'abstinence tabagique «Fumer ça fait du mal – Let it be» (voir aussi www.dental-education.ch/smoking).