

Tabac et cancer

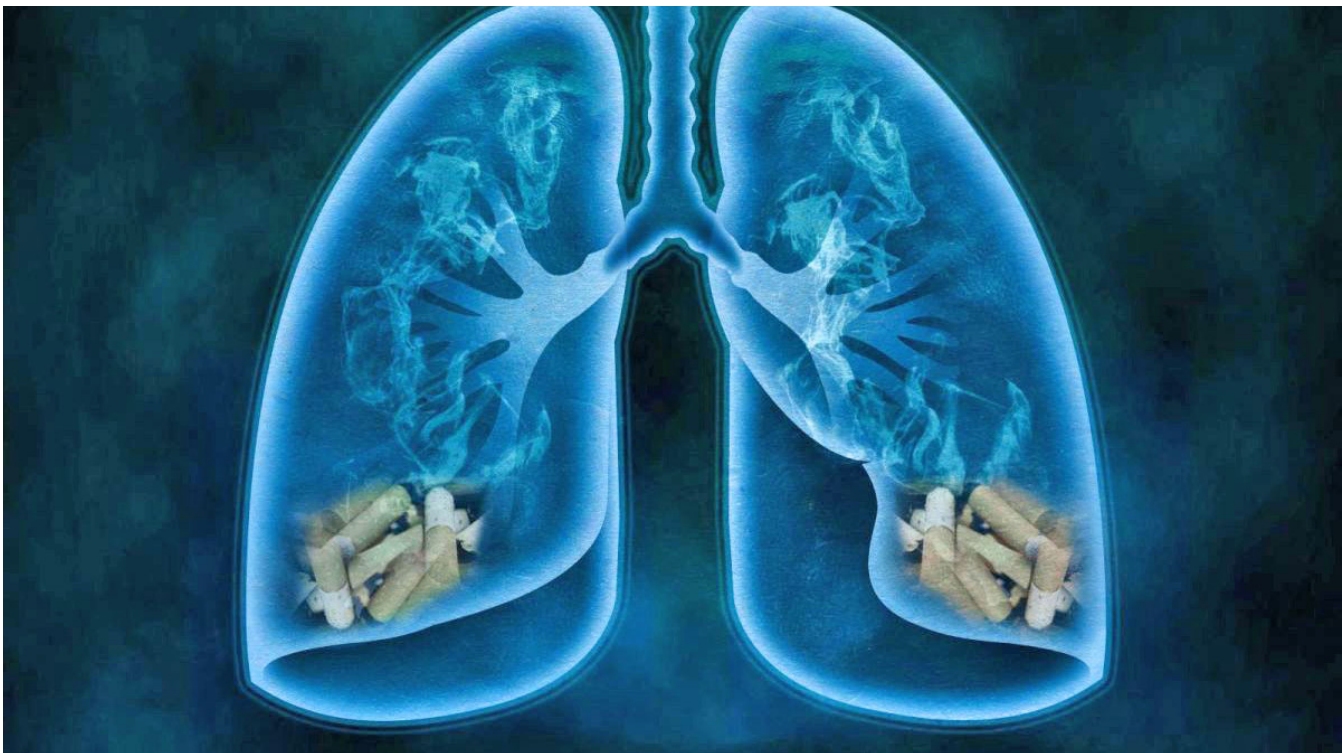
« Composition et mécanisme de cancérogenèse »

Chahira MAZOUZI*, Esma KERBOUA**, Malha LAOUSSATI***,

*Maitre de conférence A en Oncologie médicale CHU de Béjaïa

**Maitre de conférence A en Radiologie CPMC Alger

***Maitre assistant en épidémiologie CHU Béjaïa



Abstract

Le tabagisme est la principale cause connue de décès liés aux cancers dans le monde (Mathers et al. Plos Med 2007). Il est responsable de 80% des cancers du poumon, le cancer le plus mortel dans le monde (1.3 millions de morts par an). En 1985 sous l'égide du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), un groupe d'experts a reconnu une relation de causalité entre la consommation de tabac et le cancer du poumon, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, du pancréas, de la vessie et des reins. La toxicité de la cigarette repose surtout, sur la toxicité de sa fumée. Il existe plus de 4000 substances chimiques dans la fumée du tabac, au moins 250 sont nocives et plus de 50 d'entre elles sont cancérigènes. Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs) (Yokota et Kohno, 2004). La fréquence et le type des altérations diffèrent d'une histologie à l'autre. L'objectif de notre article est d'exposer une revue de littérature sur la composition essentielle du tabac et son mécanisme de cancérogenèse.

Introduction

L'OMS estime que 7.6 millions de personnes sont mortes du cancer. Plus de 70% de ces personnes sont issues des pays en développement. Les projections de la mortalité du cancer dans le monde vont jusqu'à 11.4 millions en 2030.

Le nombre de décès attribuables au tabac, toutes pathologies confondues, devrait passer de 6.4 millions en 2015 à 8.3 millions en 2030. Le tabagisme est la principale cause connue de décès liés aux cancers dans le monde (Mathers et al. Plos Med 2007). Il est responsable de 80% des cancers du poumon, le cancer le plus mortel dans le monde (1.3 millions de morts par an). 92% des décès par cancers du poumon sont attribuables au tabac pour les hommes et 71% pour les femmes dans les pays développés. Pour les pays en développement, ce chiffre est de 55% pour les hommes et de 25% chez les femmes (Essati-Lopez, Lancet 2003).

En 1985 sous l'égide du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), un groupe d'experts a reconnu une relation de causalité entre la consommation de tabac et le cancer du poumon, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, du pancréas, de la vessie et des reins Figure 1.

En 2004, une nouvelle version de la monographie du CIRC sur la fumée de tabac a ajouté les cavités nasales, les sinus, l'œsophage, l'estomac, le foie, le col de l'utérus et la leucémie myéloïde à la longue liste des cancers liés au tabagisme (Gandini et al. 2008). L'objectif de notre article est d'exposer une revue de littérature sur la composition du tabac et son mécanisme de cancérogenèse.

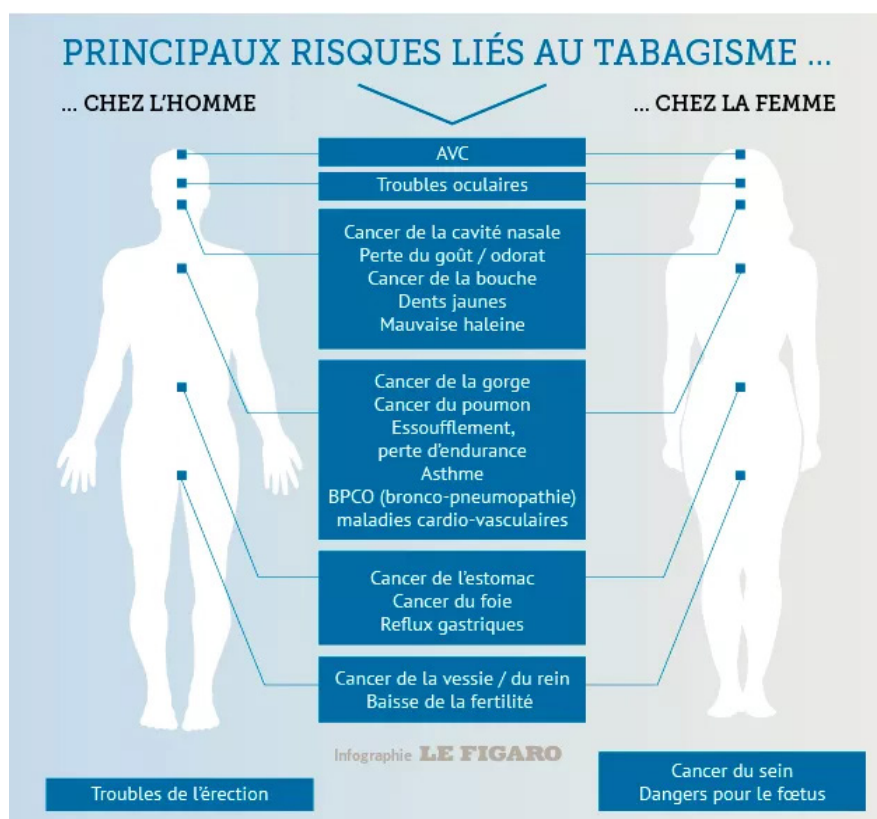


Figure 1 : Principaux risques liés au tabagisme

Revue de littérature

La fumée de cigarette : La toxicité de la cigarette repose surtout, sur la toxicité de sa fumée. Il existe plus de 4000 substances chimiques dans la fumée du tabac, au moins 250 sont nocives et plus de 50 d'entre elles sont cancérogènes. La fumée d'une cigarette allumée est un aérosol concentré de particules liquides en suspension dans l'air. La composition de cet aérosol en suspension est complexe et change selon la durée et la fréquence des inhalations. Il existe 3 types de fumée: le courant principal (fumée inhalée), le courant secondaire (fumée émanant de la cigarette allumée lorsqu'elle se consume) et le courant tertiaire (fumée exhalée). Le filtre permet de limiter uniquement l'intensité du courant principal. Or, le courant secondaire est plus riche en monoxyde de carbone, nitrosamine, amines aromatiques, ammoniacque et phénol. L'air dans le voisinage im-

médiat d'un fumeur actif contient un mélange de fumée secondaire, de fumée tertiaire et toute fumée qui passe à travers le papier poreux entourant le tabac. ^[1-2-3]

Composants de la fumée de cigarette^[4-5]

Nicotine

La nicotine est la substance alcaloïde la plus abondante dans les feuilles de tabac. L'effet addictogène de la nicotine chez l'homme est lié à la ressemblance moléculaire de la nicotine avec un neurotransmetteur cérébral, l'acétylcholine. La nicotine est présente sous deux formes dans la fumée de cigarette : la forme libre et la forme protonée. Le passage d'une forme à l'autre est pH-dépendant. La forme libre est plus importante quand le pH est basique et la forme protonée quand le pH est

acide. Sous forme libre, la nicotine diffuse plus rapidement mais elle est plus irritante pour la muqueuse respiratoire que sous forme protonée. Les additifs servent à varier le pH de la fumée. Le but est d'obtenir une cigarette avec une quantité suffisante de nicotine libre pour avoir une bonne diffusion sans avoir d'effet trop irritant qui engendrerait l'arrêt du tabagisme.

Autres composants

Les « goudrons » ou N-nitrosamines

Les N-nitrosamines sont des molécules produites essentiellement de façon non intentionnelle. Ces molécules sont issues de la réaction d'une amine (substrat nitrosable) et d'un composé azoté (agent nitrosant). Les « goudrons » - N-nitrosamines – sont les principaux responsables de l'effet oncogène de la fumée. Ils ont un effet nocif sur les tissus et les muqueuses. A l'état naturel, le tabac est pauvre en N-nitrosamine. C'est le processus de préparation, de séchage et de combustion du tabac qui entraîne sa formation.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont issus de la combustion incomplète du tabac. Ils sont présents en quantité plus importante dans le courant secondaire. Ces molécules sont des agents mutagènes, très carcinogènes. Le benzo[a]pyrène appartient à cette famille.

Composés volatils et gazeux

La fumée de cigarette se compose principalement de substances chimiques gazeuses et volatiles : le monoxyde de carbone, le diazote, le dioxyde, le dioxyde de carbone, l'oxyde d'azote et les composés gazeux contenant du soufre. La détermination globale de la toxicité de la fumée du tabac dépend de la concentration de ces composés

dans la fumée. Ils sont responsables d'effets carcinogènes et vasoconstricteurs. Le monoxyde de carbone est formé lors de la combustion de la cigarette. Il est responsable d'effets cardiovasculaires. Le monoxyde de carbone empêche notamment le transport de l'oxygène par la constitution de la carboxyhémoglobine (HbCO), il entraîne une hypoxie tissulaire et favorise les phénomènes d'athérosclérose. 70 à 90% du monoxyde de carbone inhalé bloque l'hémoglobine.

Métaux

Souvent appelés « métaux lourds », les métaux présents dans les feuilles de tabac sont absorbés à partir du sol lors de la culture. Ils se transfèrent ensuite dans la phase aqueuse de la fumée. La pollution des sols entraîne des concentrations importantes de métaux dans les cigarettes. De ce fait, les cigarettes contrefaites contiennent souvent plus de métaux que les cigarettes industrielles.

Le plomb, le mercure, le cadmium et le chrome sont les principaux métaux retrouvés.

Amines aromatiques

Les amines aromatiques sont produites lors de la combustion du tabac. La quantité de ces composés présente dans la fumée de cigarette est conditionnée par la quantité de protéines présente dans le tabac et la température de combustion. Les amines aromatiques sont retrouvées également dans les colorants, les pesticides, le caoutchouc et sont carcinogènes.

Additifs

Il existe un grand nombre d'additifs et tout autant de manières de les utiliser. Dans le tabac, ils sont notamment utilisés pour modifier le pH, maintenir l'humidité (humectant), contrôler le taux de combustion et donner des saveurs diffé-

rentes. Une liste collective publiée aux Etats-Unis répertorie 599 additifs connus. Cette liste a été validée par l'United State Food and Drugs Administration (US FDA) pour un usage alimentaire. Cependant, ces additifs n'ont pas été testés dans le cadre de l'inhalation. Le foie ayant une action « détoxifiante », le sang provenant du tube digestif est purifié. Lors de l'inhalation de fumée, il n'y a pas de passage par le foie. Il se peut que le mode d'administration, dans le cadre des cigarettes, rende ces additifs plus toxiques.

Mécanisme de cancérogenèse moléculaire ^[6-7-8]

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi-étape, caractérisé par une progression vers le phénotype invasif d'une ou d'un petit nombre de cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques leur conférant un avantage prolifératif (Hanahan et Weinberg, 2000). De nombreux agents cancérogènes professionnels ou environnementaux, comme ceux présents dans la fumée du tabac, peuvent induire l'initiation des cellules bronchiques ou alvéolaires et favoriser leur progression. Ces agents affectent souvent l'arbre broncho-pulmonaire dans son ensemble (ainsi que, dans le cas de la fumée du tabac, l'ensemble des voies aéro-digestives supérieures) et peuvent « initier » de façon indépendante des cellules distantes les unes des autres, donnant naissance à plusieurs lésions primaires concomitantes.

Ce phénomène est décrit sous le nom de « cancérogenèse de champ » (Field Carcinogenesis). Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des

On peut donc proposer que ces voies jouent un rôle fondamental dans la morphogenèse, les réponses au stress et la régénération après lésion de l'épithélium bronchopulmonaire normal, définissant un « carrefour régulateur » qui intègre prolifération, apoptose, différenciation et réponses aux lésions de l'ADN. La conséquence biologique principale de ces altérations est de découpler ces mécanismes les uns des autres.

Dès lors, la cellule affectée devient capable de proliférer au-delà de sa limite répliquative normale, de se maintenir en vie dans des conditions où la physiologie normale entraîne une mort cellulaire, d'éviter l'engagement dans les voies de différenciation terminale, et de se développer selon des schémas de différenciation altérés.

Ces effets ne sont pas propres aux carcinomes broncho-pulmonaires : les mécanismes en question sont impliqués de façon très générale dans tous les types de cancers épithéliaux. Ce qui fait la particularité des carcinomes broncho-pulmonaires tient à une double caractéristique : la plasticité histologique de l'épithélium broncho-pulmonaire, décrite plus haut, qui confère à cet épithélium une forme d'instabilité tissulaire s'exprimant par la formation fréquente de métaplasies, et le poids particulier des facteurs de risque environnementaux, notamment de la fumée du tabac, qui agissent non seulement comme mutagènes mais aussi comme facteurs de remodelage de l'épithélium bronchique.^[9-10]

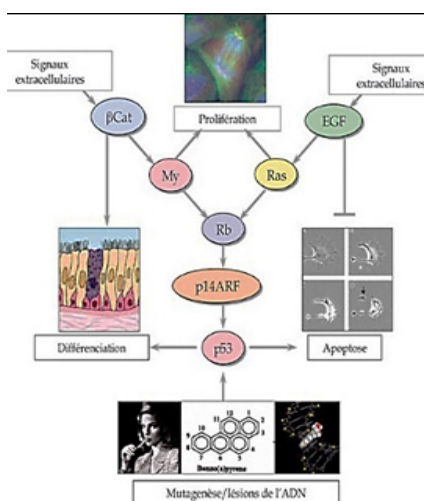


Figure 2 : Mécanisme moléculaire de la cancérogenèse pulmonaire



Figure 3 : Substances cancérogènes d'une cigarette

Les études récentes s'intéressent beaucoup aux éléments cancérigènes et mutagènes de la fumée de cigarette, mais assez peu aux additifs en tant qu'éléments susceptibles de favoriser la dépendance. Pour que des substances puissent jouer un rôle dans la dépendance, il importe que le fumeur y soit exposé à une teneur suffisante. Hormis la nicotine, la cotinine est le premier candidat, suivi par la nor nicotine, l'acétaldéhyde et enfin les bêta-carbolines qui peuvent se former par pyrosynthèse mais également *in vivo* avec les amines biogènes selon la réaction de Pictet et Spengler.

La consommation de tabac est en effet fortement corrélée à l'apparition de nombreuses formes de cancers (poumons, voies aérodigestives supérieures, vessie, etc.), ainsi qu'à de multiples troubles cardiaques et respiratoires (accidents vasculaires cérébraux, crises cardiaques, bronchites obstructives chroniques, angines de poitrine, etc.) qui provoquent, directement ou non, la mort de dizaines de milliers de personnes en France chaque année. Ceci fait du tabagisme la première cause de mortalité «évitable» dans notre pays. Dans son rapport, la Cour des comptes ^[12] met en exergue les faiblesses de la politique française en matière de lutte contre le tabagisme, dénonçant notamment le manque de moyens alloués aux dispositifs de prévention: le budget pour la communication anti-tabac est ainsi près de 10 fois inférieur à celui de la sécurité routière. Au-delà de l'aspect financier, la récente augmentation de la prévalence du tabagisme en France (2% entre 2005 et 2010^[13]) pose la question de l'efficacité des mesures de prévention mises en œuvre, comme l'indique également le rapport de la Cour des comptes. Par suite des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la lutte anti-tabac^[14].

L'Algérie dispose d'un arsenal juridique appréciable en matière de lutte contre le tabac qui exige plus que jamais une stricte application de la réglementation en vigueur. C'est dans ce sens qu'une stratégie nationale multisectorielle est en cours de mise en œuvre. Celle-ci implique non seulement les professionnels de la santé, mais également les autres départements ministériels partenaires, la société civile et les médias. ^[15]

L'Algérie a franchi une nouvelle étape dans la prévention du taba-

gisme en ajoutant, en 2011, la présence obligatoire d'avertissements graphiques à ceux de nature textuelle déjà présents depuis 2003 sur tous les paquets de cigarettes vendus légalement dans notre pays.

Conclusion :

Le tabagisme constitue un enjeu majeur en termes de santé publique dans le monde entier, en raison de la mortalité et de la morbidité qui lui sont liées. Il constitue la première cause de décès évitable dans le monde. La plupart des enquêtes actuelles mettaient en évidence un niveau de tabagisme comparable entre les professionnels de santé et la population générale. Le personnel hospitalier a un rôle à jouer dans la lutte contre le tabagisme étant donné son exemplarité et dans l'aide au sevrage tabagique.

Du début à la fin, le cycle de vie du tabac est un processus extrêmement polluant et dommageable. La pollution de l'air causée par le tabagisme vient à l'esprit, mais les dommages se produisent dans toute la chaîne d'approvisionnement et sont beaucoup plus complexes. Il existe un surrisque d'apparition de cancer dès qu'une personne a fumé au moins 5 paquets de cigarettes au cours de sa vie. Le délai moyen entre l'entrée dans le tabagisme et la survenue de cancers est de 30 ans. La nicotine est l'agent essentiel de la dépendance au tabac, mais n'est pas en cause dans les effets sanitaires du tabagisme. Les cancers sont la première cause de décès liés au tabagisme (60%).

Le tabac est responsable de 25 à 30% des décès par cancer. La co-consommation d'alcool et de tabac multiplie par cinq le risque de survenue de cancers des VADS par rapport à une personne consommant une seule de ces substances. 82% des décès par cancers bronchopulmonaires sont attribuables au tabagisme, tous sexes confondus.

Le tabac représente le premier facteur de risque d'apparition de ces cancers.

Le nombre de décès attribuables au tabagisme a été multiplié par 2,5 chez les femmes entre 2000 et 2015 alors qu'il a baissé de 11% chez les hommes sur cette même période. Le tabagisme passif augmente de 20 à 30% le risque de survenue de cancers bronchopulmonaire chez l'adulte selon le sexe. Chez l'enfant, il favoriserait entre autres la survenue de leucémies infantiles ou de tumeurs cérébrales.

Bibliographie :

1. C. Chouaid et al. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505) *Clin Lung Cancer* (2013)
2. H. Takahashi et al. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation *Cancer Cell* (2010)
3. M.J. Thun et al. Changes in mortality from smoking in two American cancer society prospective studies since 1959 *Prev Med* (1997)
4. L.V. Sequist et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice *Ann Oncol* (2011)
5. C. Labbé et al. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) *Lung Cancer* (2017)
6. M. Schmidt-Hansen et al. The effect of preoperative smoking cessation or preoperative pulmonary rehabilitation on outcomes after lung cancer surgery: a systematic review *Clin Lung Cancer* (2013)
7. A.M. Ruppert et al. Peri-operative management of smoking *Rev Pneumol Clin* (2018)
8. R. Maeda et al. Influence of cigarette smoking on survival and tumor invasiveness in clinical stage IA lung adenocarcinoma *Ann Thorac Surg* (2012)
9. Y.I. Garces et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis *Chest* (2004)
10. S. Baser et al. Smoking cessation after

diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status *Chest* (2006)

11. Cour des Comptes. Rapport d'évaluation. Les politiques de lutte contre le tabagisme. Paris : Cour des Comptes, 2012 : 332 p. [Google Scholar]

12. Beck F, Guignard R, Richard J, et al. Premiers résultats du baromètre santé 2010. Évolutions récentes du tabagisme en France. Saint Denis : Inpes, 2010 : 14 p. [Google Scholar]

13. Organisation Mondiale de la Santé. Convention-cadre pour la lutte antitabac. Genève : OMS, 2003 : 38 p. [Google Scholar]

14. Hammond D. Health warning messages on tobacco products: a review. *Tob Control* 2011 ; 20 : 327-337. [Google Scholar]

Stratégie nationale d'aide au sevrage tabagique https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_D1bib_Tabac%20strategie%20Algerie.pdf