

Profil épidémiologique des maladies respiratoires liées au tabac

Sara BEHBEH, Abdelbassat KETFI

Service de Pneumologie, de Phtisiologie et d'Allergologie (SPPA). Hôpital de Rouiba,
Université d'Alger 1, Faculté de Médecine d'Alger, Alger, Algérie.

Resumé :

L'étude de la prévalence du tabagisme en Algérie a été mise en place par un système de surveillance du tabagisme ; Global Tobacco Surveillance System (GTSS) dans différentes régions du pays. Les résultats de plusieurs études menées dans ce sens retrouvent une prévalence élevée essentiellement parmi la population jeune masculine. Cette tendance épidémiologique est généralement à la baisse depuis l'an 2010.

Les données de la morbi-mortalité liées au tabac est représentées par les trois maladies non transmissibles proviennent des registres du cancer et d'enquêtes locales ou nationales.

Ces maladies respiratoires liées au tabagisme sont le cancer bronchique, la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive et les Pneumopathies Interstitielles Diffuses liées au tabac.

Mots clés : *tabac, épidémiologie tabagique, cancer du poumon, BPCO, PID du fumeur.*

Summary :

The study of the prevalence of smoking in Algeria was set up by a tobacco monitoring system; Global Tobacco Surveillance System (GTSS) in different regions of the country. The results of several studies carried out in this direction find a high prevalence mainly among the young male population. This epidemiological trend has generally been declining since 2010.

Tobacco-related morbidity and mortality data represented by the three non-communicable diseases come from cancer registries and local or national surveys.

These respiratory diseases linked to smoking are bronchial cancer, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diffuse Interstitial Pulmonary Diseases linked to tobacco.

Keywords : *Tobaccos, tobacco epidemiology, lung cancer, COPD, smoker's DIP.*

I. Introduction

Dans les 50 prochaines années le nombre de décès dus au tabagisme est estimé à 450 millions de personnes.

Les effets de l'épidémie tabagique sur la santé des populations dans le monde ne sont plus à démontrer.

En Afrique, au moins 845000 personnes meurent du fait de

tabagisme chaque an. La moitié des fumeurs réguliers qui commencent à fumer dès l'adolescence mourront du tabagisme.

Si cette tendance continue, le tabagisme sera responsable de la mort de 250 millions d'enfants et d'adolescents dont la majorité sont dans les pays en développement.

On sait que dans un grand nombre de pays l'usage du tabac est la principale cause évitable de décès prématuré.

L'Algérie n'échappe pas à ce phénomène, elle constitue un terrain propice à son développement .elle fait partie des nombreux pays où l'on commence à fumer à un âge précoce

Prévalence du tabagisme :

Avant la mise en place du système international de la surveillance du tabagisme (GTSS), plusieurs enquêtes réalisées avec des méthodologies différentes dans plusieurs régions du pays ont montré une prévalence très élevée du tabagisme masculin aussi bien chez les jeunes que chez les adultes. Parmi elles, trois enquêtes dont une seule a été publiée⁽¹⁾ utilisant la même méthodologie et menée dans la population générale adulte de la Wilaya d'Alger ont rapporté des taux de prévalence du tabagisme de : 62% en 1985, 42% en 1994 et 35,4% en 2007 chez les hommes 13,6% en 1985, 10,4% en 1994 et 6,6% en 2007 chez les femmes.

En 2003, L'étude STEPS OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence globale du tabagisme de 15.1% : 37.6% chez les hommes et 0.4% chez les femmes⁽²⁾

Depuis 2007, quatre enquêtes dans le cadre du Global Tobacco Surveillance System (GTSS) ont été réalisées et ont permis de fournir des données sur la prévalence du tabagisme et d'autres indicateurs en relation avec le tabagisme chez les jeunes et chez les adultes : le pourcentage d'enfants scolarisés qui étaient des «fumeurs actuels» variait en 2007 de 5,2 à 9,7% selon la région (Sétif, Constantine, Oran) au niveau national, ce pourcentage était de 9,4% en 2010 et de 7,4% ; en 2013⁽³⁾ la prévalence globale du tabagisme en 2007 été de 9,0% chez les étudiants tous sexes et disciplines confondus (médecine, pharmacie, médecine dentaire, paramédical) lors de l'enquête GH PSS⁽⁴⁾

réalisée chez les personnels de la santé près d'une personne sur 5 consommait du tabac sous forme de cigarette ou de tabac sans fumée⁽⁵⁾, en 2010, dans la population adulte de 15 ans et plus le pourcentage de fumeurs était de 15,3% avec un gradient homme/femme important (27,1% versus 1,7%), ce qui donne pour une population de 39,5 millions d'habitants en 2015, un nombre total de fumeurs de plus de 4 millions dont près de 300 000 sont des femmes.

En moyenne, le tabagisme a débuté à l'âge de 17 ans et le nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement était de 17.

Le pourcentage de consommateurs de tabac sans fumée (tabac à chiquer) était de 5,7% : 10,5%



pour les hommes et 0,8% pour les femmes. Ce pourcentage était de 9,5% dans l'enquête nationale menée chez les personnes de 35 à 70 ans en 2007 et concernait essentiellement le milieu rural, les hautes plaines et le sud. Dans cette même enquête, le taux de consommation mixte (tabac à fumée et sans fumée) était de 2,7%.

Tendance épidémiologique du tabagisme en Algérie :

Dans l'ensemble, la tendance de la situation épidémiologique du tabagisme en Algérie est à la baisse avec une prévalence qui est passé de 37% dans les an-

nées 1980s à 15,3% en 2010 et le tabagisme masculin est passé dans la même période de 67% à 27%⁽⁶⁾. Le rapport entre le taux des ex-fumeurs et le taux d'initiation au tabagisme confirme cette tendance survenue en l'absence de mesures formelles de lutte antitabac à une période où la pression de marketing de l'industrie du tabac n'était pas importante.

En 2025, si l'objectif de l'OMS de réduction de 30% du taux de tabagisme de 2010 est atteint, la prévalence du tabagisme en Algérie devrait se situer autour de 10%. Cependant, l'Algérie continuera à faire face à une charge croissante de la morbidité et de la mortalité liée à la situation épidémiologique du tabagisme des 25-50 années précédentes.

Données sur la charge de morbidité et de mortalité liée au tabac :

Les données épidémiologiques concernant les 3 maladies non transmissibles où le tabagisme représente un facteur de risque important, proviennent des registres du cancer et d'enquêtes locales ou nationales. En terme de morbidité, les données des registres du cancer en Algérie montrent que le cancer du poumon représente 15% des cancers masculins avec une incidence standardisé de 18 nouveaux cas pour 100 000 habitants en 2010 (INSP).

La prévalence de la BPCO chez les patients de 40 ans et plus est de 3,7% selon une enquête nationale téléphonique menée en 2012⁽⁷⁾ et de 9,2% dans une enquête réalisée en 2009 dans la wilaya d'Alger⁽⁷⁾ soit un nombre total de cas compris entre 232 000 et 576 800 BPCO.

En terme de mortalité, l'enquête

nationale sur les causes de décès en 2002⁽⁸⁾, montre que les décès par les MNT représentaient 58,6% de l'ensemble des décès. Ces MNT étaient dominées par les maladies cardiovasculaires (44,5%), le cancer (16,0%) et les maladies respiratoires (7,6%). Une partie de ces décès est attribuable au tabac.

Les décès par cancers du poumon occupaient chez l'homme la première place avec 17,4% des décès avant le cancer de la prostate (12,0%), du foie et de l'estomac (9,9% pour chacune des deux localisations).

Le rapport GBD de 2010 sur les causes de décès prématurés indique que le cancer du poumon est passé du 25^{ème} rang au 16^{ème} rang⁽⁹⁾. En 2012, les décès par cancer du poumon représentaient 18% de l'ensemble des décès avec un taux de 15,2/100 000⁽¹⁰⁾.

Parmi les affections respiratoires, la BPCO est responsable de 21% des décès en rapport avec l'appareil respiratoire soit 1,6% des décès en rapport avec les maladies non transmissibles. Des chiffres plus récents montrent que les décès en rapport avec les maladies liées au tabac était en 2013 de 108/100 000 habitants avec 56/100 000 dûs aux cardiopathies ischémiques, 20 /100 000 pour le cancer du poumon et 31/100 000 pour les maladies respiratoires chroniques⁽¹¹⁾.

Par ailleurs, l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) rapporte que le tabac est le 6ème facteur de décès prématurés, à l'origine de plus de 3% du total des AVC dont près de la moitié est imputable au tabac ; le reste étant partagé entre les cancers, les maladies respiratoires chroniques, les infections respiratoires et le diabète.

Maladies respiratoires liées au tabac :

1- Le cancer du poumon :

Le cancer du poumon est principalement lié à la consommation de tabac, le risque s'élevant à mesure que la durée du tabagisme et que la quantité de tabac fumée augmentent. Ce risque ne concerne pas uniquement les fumeurs mais également ceux qui sont exposés, passivement, à la fumée.

Avec plus de 27 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquents. Touchant en grande majorité des hommes (83%), le nombre de cas ne cesse d'augmenter depuis le début du XX^e siècle, époque où cette maladie était encore rare.

Ainsi, au cours des cinquante dernières années, le nombre de cancers du poumon a augmenté de 220% chez l'homme et de 600% chez la femme ! Premier responsable : le tabac. L'accroissement du nombre de cancers du poumon suit, avec un décalage de vingt ans, la courbe de consommation du tabac.

Depuis les années 1950, la responsabilité du tabac dans la survenue de cette maladie est un fait clairement établi. Ainsi, on estime que 80% à 90% des cancers du poumon sont directement liés au tabagisme. C'est la présence de substances cancérigènes dans la fumée de tabac qui explique ce phénomène.

Ce facteur de risque majeur présente certaines variations en fonction du mode de consommation du tabac et de caractéristiques individuelles :

- La quantité de cigarettes fumées chaque jour. Plus elle est

importante et plus le risque augmente.

- La durée du tabagisme. Plus une personne fume depuis longtemps et plus elle est exposée à un risque de cancer du poumon

- L'âge du début du tabagisme. Bien que cela ne soit pas formellement démontré, plus la consommation de tabac est précoce et plus le risque serait élevé.

- La façon d'inhaler la fumée. Plus l'inhalation est fréquente et profonde, et plus le risque augmente.

- L'usage d'un filtre. Il pourrait diminuer légèrement les risques.

- La consommation de cigares ou pipes.

- Le sexe ; a consommation de tabac équivalente, les femmes présenteraient un risque de cancer du poumon plus élevé que les hommes.

- Des facteurs génétiques ;

Plus de 80% des fumeurs ne développeront pas un cancer des poumons au cours de leur existence. Des études approfondies de la prédisposition héréditaire et de liaison familiale ainsi que des polymorphismes associés au risque de cancer du poumon et des études ont permis de rapporter de nombreux gènes de susceptibilité à ce cancer.

En 2008, trois études indépendantes d'association à l'ensemble du génome (GWAS) ont identifié des variations de polymorphisme de nucléotide unique (SNP) à 15q24-q25.1 associées à un risque accru de dépendance à la nicotine et au développement d'un cancer du poumon^(12,13).

- Tabagisme passif

En fumant, on s'expose soi-même mais aussi les autres à un risque augmenté de cancer

du poumon. Depuis les années 1980, le rôle de ce que l'on appelle le tabagisme passif, c'est-à-dire le fait d'être exposé à la fumée des autres, est reconnu dans la survenue de cette maladie. On distingue en effet plusieurs courants dans la fumée de tabac : celui inhalé par le fumeur (courant primaire), mais aussi celui produit lorsque la cigarette se consume seule, sans inhalation du fumeur (courant secondaire) et enfin celui correspondant à la fumée exhalée par le fumeur (courant tertiaire). Ces deux derniers courants sont responsables du tabagisme passif. D'autant que le courant secondaire est particulièrement riche en substances cancérigènes. Ainsi, on estime que l'exposition passive à la fumée de tabac augmente de 30% en moyenne le risque de cancer du poumon.

2- La BPCO :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est actuellement reconnue comme problème majeur de santé publique en termes de morbidité et de mortalité.

Elle représente la quatrième cause de décès parmi toutes les causes de décès dans le monde⁽¹⁴⁾ et on estime qu'elle deviendrait la troisième cause de mortalité dans le monde en 2030 alors qu'elle était à la 6^{ème} place en 1990.

Elle est liée principalement au tabagisme (actif et passif), avec une fraction imputable variable selon les études.

C'est une maladie fréquente, accessible à la prévention et au traitement, caractérisée par des symptômes respiratoires persistants et un trouble ventilatoire obstructif (TVO) dû à des anomalies bronchiques et/ou alvéolaires causées par une exposition significative à des particules

ou des gaz nocifs⁽¹⁵⁾.

2-a- Epidémiologie de la BPCO en Algérie :

La prévalence de la BPCO chez les plus de 40 ans était de 125/100 000 personnes en 1990⁽¹⁶⁾. L'étude BREATH a estimé la prévalence en Algérie à 3,7% dont 7,1% chez l'homme et 0,3% chez la femme⁽¹⁷⁾ sur la base des symptômes respiratoires. A Alger, la BPCO affecte essentiellement les hommes avec 16,1% contre 2,5% chez les femmes, du fait de la différence de prévalence du tabagisme et de l'importance de cette consommation chez les hommes⁽¹⁸⁾.

2-b- Tabac et BPCO

Environ 80% des BPCO sont d'origine tabagique, mais seulement 15% à 20% des fumeurs développent une BPCO⁽¹⁸⁾.

Le tabagisme actif est considéré comme la première cause de BPCO, le facteur de risque le mieux étudié et son association avec la BPCO est bien établie ; mais la fraction imputable au tabac varie grandement suivant les études, de 9,7 à 97,9%⁽¹⁹⁾. Il existe une relation dose-effet entre le tabagisme et la BPCO⁽²⁰⁾. Aussi, le tabagisme passif est responsable d'une mortalité élevée chez les femmes exposées⁽²¹⁾.

3- Tabagisme et pneumopathies infiltrantes diffuses :

3-a- L'histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans

L'histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans (HPCL) est une pneumopathie infiltrante rare, de cause inconnue, caractérisée par une accumulation anormale de cellules de Langerhans (CL), de lymphocytes et d'éosinophiles dans le parenchyme pulmonaire. Les granulomes sont mal limités, centrés sur les bronchioles terminales et

respiratoires. Leur évolution se fait vers la fibrose et la destruction de la bronchiole, conduisant à la formation de lésions kystiques.

Cette affection se développe presque exclusivement chez des fumeurs, puisque la prévalence du tabagisme rapportée dans les plus grandes séries d'HPCL est de 95% à 100%⁽²²⁾.

La consommation est souvent importante, supérieure à 20 paquets-années, malgré le jeune âge des patients. La responsabilité du tabac est également confortée par le fait que la majorité des enfants atteints d'histiocytose systémique développe une HPCL à l'adolescence ou à l'âge adulte peu après avoir commencé à fumer⁽²³⁾.

Le mécanisme d'action du tabac reste discuté. Les CL appartiennent à la lignée des cellules dendritiques (CD), population cellulaire hétérogène produite dans la moelle, et ayant pour fonction essentielle de présenter l'antigène. Les CD sont présentes dans de nombreux tissus, dont les organes lymphoïdes, la peau, le parenchyme pulmonaire. Contrairement aux CD, les CL sont réparties dans l'épiderme et l'épithélium de certaines muqueuses comme la muqueuse des voies aériennes. Les CL diffèrent morphologiquement des CD du fait que leur cytoplasme comporte des granules de Birbeck. Leur fonction essentielle est de capturer l'antigène. Après différentes étapes de maturation, elles migrent vers les organes lymphoïdes pour y présenter les antigènes aux lymphocytes T. Le micro environnement épithélial est important pour le recrutement et la différenciation des cellules de Langerhans, car il fait intervenir la production locale de GM-CSF et de TGFβ. Ainsi, sur une biopsie pulmonaire d'HPCL, l'épithélium des bronchioles infil-

trées par les CL produit de plus grandes quantités de GM-CSF que celui des bronchioles encore saines. L'hypothèse avancée est que le tabac induirait des lésions bronchiolaires et une réaction inflammatoire locale à l'origine de la production de GM-CSF et du recrutement de CL. Cependant, le recrutement des CL ne suffit pas à créer des lésions d'HPCL.

Contrairement aux CL physiologiques, les CL des granulomes ont un phénotype différent compatible avec un certain degré de maturation. Les CL du granulome seraient capables de présenter l'antigène et d'induire une réaction immunitaire, avec comme conséquence le développement d'une cytotoxicité dirigée contre les structures bronchiolaires⁽²³⁾. Cette théorie privilégiant la responsabilité du tabac dans la genèse de la maladie est fragilisée par le fait que l'incidence de l'HPCL est faible en regard de la forte prévalence du tabagisme dans la population générale. Il est donc vraisemblable que des facteurs liés à l'hôte prédisposent au développement de la maladie, expliquant ainsi les rechutes observées après transplantation pulmonaire. Quelques observations ont rapporté la régression des lésions pulmonaires après sevrage sans autre thérapeutique associée. Mais il n'existe pas d'étude contrôlée apportant la preuve de l'efficacité de l'arrêt du tabac. En l'absence de thérapeutiques ayant démontré son efficacité, l'arrêt du tabac doit être recommandé et une aide au sevrage doit être proposée à tous les patients atteints d'HPCL⁽²⁴⁾.

3-b- La bronchiolite respiratoire (BR) avec pneumopathie infiltrante

L'aspect lésionnel est caractérisé par l'accumulation de macro-

phages pigmentés dans la lumière des bronchioles respiratoires.

L'aspect de BR était un marqueur sensible de tabagisme, puisque 98% des patients présentant de telles lésions étaient des fumeurs actifs.

Les lésions de BR sont également présentes chez les ex-fumeurs dans la moitié des cas, même après plusieurs années de sevrage (un tiers des ex-fumeurs ayant arrêté depuis au moins cinq ans)⁽²⁵⁾.

L'incidence de la BR-PI est mal connue. Dans les grandes séries de biopsies pulmonaires chirurgicales de pneumopathies infiltrantes, sa prévalence est comprise entre 0,6% et 17% (24). L'expression clinique de la maladie est souvent discrète. Elle apparaît vers l'âge de 40-50 ans et se traduit par une toux et une dyspnée d'effort. Des râles crépitants sont perçus dans la moitié des cas. L'atteinte fonctionnelle est souvent mixte, obstructive et restrictive, mais habituellement légère ou modérée. La diminution de la DLCO est fréquente.

L'aspect tomodensitométrique est caractérisé par des hyperdensités en verre dépoli associées à la présence de micronodules centrolobulaires⁽²⁶⁾. Le pronostic est habituellement bon, et l'évolution vers une fibrose pulmonaire n'a jamais été rapportée. Quelques observations de régression à l'arrêt du tabac ont été publiées.

3-c- La pneumopathie infiltrante desquamative (PID)

La PID est une forme de pneumopathie infiltrante idiopathique caractérisée par l'accumulation de nombreux macrophages pigmentés dans les alvéoles pulmonaires, souvent associée à une inflammation modérée et à une fibrose peu marquée des cloisons inter alvéolaires.

Toutes les grandes séries publiées soulignent son lien avec le tabagisme, puisque 90% des patients atteints de PID sont des fumeurs ou des ex-fumeurs^(26, 27).

Le pronostic est nettement meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique, puisque la survie à cinq ans est proche de 100%. Une régression spontanée est observée dans 20% des cas, sans que l'on puisse préciser si elle est liée à l'arrêt du tabac. Une amélioration ou une stabilisation est notée chez les trois quarts des patients traités par corticothérapie systémique. Une aggravation est cependant constatée chez un quart des patients malgré la corticothérapie, ce qui conduit à recourir aux immunosuppresseurs. Les récives sont possibles lors de la diminution ou de l'arrêt du traitement. Il n'est pas démontré que le tabagisme constitue un facteur d'aggravation ou de récive des PID⁽²⁷⁾.

3-d- La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Se caractérise par une inflammation et une fibrose détruisant l'architecture pulmonaire de manière hétérogène. Elle touche plus fréquemment les hommes âgés de 50 à 60 ans. La médiane de survie à partir de la date du diagnostic est de 5 ans.

Le lien entre tabac et FPI est suspecté depuis longtemps. Plusieurs études cas-contrôles confirment l'augmentation du risque de FPI liée au tabac (risque relatif entre 1,6 et 2,9). Une étude multicentrique portant sur 248 cas de FPI appariés à 491 sujets contrôles établit le risque relatif de FPI à 1,6 chez les fumeurs. Le risque augmente avec l'intensité du tabagisme cumulé, puisqu'il atteint 2,3 pour des consommations de 21 à 40

paquets-années⁽²⁸⁾.

L'effet du tabagisme sur les paramètres fonctionnels est d'appréciation plus difficile. Les volumes pulmonaires ont une tendance à être plus élevés et la capacité de diffusion du CO à être plus basse chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Le rapport VEMS/CVF est diminué de façon très inconstante chez les fumeurs. L'influence du tabagisme sur l'évolution de la FPI reste discutée.

3-e- L'association fibrose-emphysème

Un syndrome combinant une fibrose des bases et un emphysème des sommets a été décrit à partir d'une série de 61 patients, parmi lesquels une seule femme⁽²⁸⁾. Tous les patients sont fumeurs (31%) ou ex fumeurs (69%), avec une consommation cumulée moyenne de 46 ± 27 paquets-années. L'âge médian est de 65 ans au moment du diagnostic. Tous les patients se plaignent d'une dyspnée d'effort et la plupart ont des râles crépitants à l'auscultation. La moitié présente un hippocratisme digital. Sur le plan fonctionnel, la réduction des volumes pulmonaires est peu marquée, l'inflation des sommets compensant la restriction des bases. En revanche, on observe une diminution de la DLCO et une franche désaturation à l'effort. Une hypertension artérielle pulmonaire est présente dans la moitié des cas. Sur le plan histologique, les sommets sont le siège d'un emphysème centrolobulaire et les bases de lésions de fibrose pulmonaire idiopathique dans les deux tiers des cas. La survie à cinq ans est de 54,6%.

Conclusion :

La consommation de tabac est la première cause de mort évi-

table, et un fumeur sur deux qui fume pendant toute sa vie cède d'une maladie en rapport avec cette consommation. En pneumologie, deux des principales pathologies, les BPCO et le cancer du poumon, sont dues dans environ 90% des cas à la consommation de tabac. Une part importante de la pathologie respiratoire est provoquée, et/ou aggravée, par une exposition active et/ou passive à la fumée de tabac.

À ce jour, la mesure préventive/thérapeutique la plus efficace concernant les principales conséquences respiratoires de la consommation de tabac (le cancer bronchique et les BPCO), est l'arrêt de la consommation de tabac. Les pneumologues, qui prennent en charge la grande majorité de ces patients, doivent donc s'impliquer activement dans ce domaine. Sachant que, en dépit de progrès importants dans le traitement du tabagisme, les taux d'arrêts définitifs restent encore faibles, il est indispensable de contribuer activement à la réflexion, l'élaboration et l'application d'une politique concertée de prévention.

Références bibliographiques :

1. Skander F., Larbaoui D. *Epidémiologie du tabagisme dans la Wilaya d'Alger*. Rev Epidémiol Santé publique. 1989 37 : 143-148.
2. Algeria STEPS Survey 2003. WHO STEPS chronic disease risk factor surveillance fact sheet www.who.int/chp/steps.
3. Rapport de l'enquête mondiale en milieu scolaires sur la santé des élèves. GSHS/Algérie 2010. MSPRH, 2012.
4. Global Youth Tobacco Survey. Fact Sheet Algeria 2013. www.afro.who.int 10. Global Health Professionals student survey (GHP.SS) Algérie 2007. DP/MS-PRH-INSP, 2007
5. Global Adult Tobacco Survey Algérie, MSPRH 2010.

6. The tobacco Atlas. 5th Edition. American Cancer Society, 2015. www.TobaccoAtlas.org

7. Khelafi R, Aissanou A., Tarsift S, Skander F. *Épidémiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans la wilaya d'Alger*. Rev Mal Resp 2011 28 (1) : 32-40.

8. Etude des causes de décès. TAHINA 2002. www.and.s.dz/insp

9. Globocan 2012 : estimated Cancer incidence, mortality and prevalence world wide in 2012. www.globocan.iarc.fr 20, 21. WHO European strategy for smoking cessation policy. World Health Organization 2004

10. Rapport du séminaire TAIEX. DP/MSPRH- UE, 2014 21. Global Burden of Disease (Algeria). Institute of Health Metrics and Evaluation. GBD publications, 2010

11. Euromonitor International. Tobacco in Algeria. <http://www.portal.euromonitor.com>

12. You M, Wang D, Liu P, et al. Fine mapping of chromosome 6q23R25 region in familial lung cancer families reveals RGS17 as a likely candidate gene. Clin Cancer Res. 2009 Apr 15; 15(8):2666R2674.

13. Nicolas GAMBIER, «Influence des interactions tabac - polymorphismes génétiques CYP1A 1 et CYP2A6 sur le risque cardiovasculaire dans la cohorte STANISLAS.» (HENRI POINCARÉ - NANCY 1, 2006).

14. Murray JLC. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997, 349: 1498-1504.

15. GOLD 2020

16. Ait-Khaled N, Enarson D, J. Bousquet. *maladies respiratoires chroniques dans les pays en développement: Le fardeau et les stratégies de prévention et de gestion*. Organisation mondiale de la Santé Bull 2001 ; 4. (10) : 971-979

17. Tageldin MA ; Nafti S ; Khan JA ; Nejari C ; Beji M ; Mahboub B ; Obeidat NM ; Uzaslan E ; Sayiner A ; Wali S ; Rashid N ; El Hasnaoui A. Distribution of COPD related symptoms in the Middle East and North Africa : results of the BREATHE study. Respir Med. 2012 ; 106 Suppl 2:S25-32 (ISSN: 1532-3064)

18. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977 ; 1 : 1645-8

19. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease.

Am J Respir Crit Care Med 2010 ;182 : 693-718

20. Xu F; Yin X ; Shen H; Xu Y; Ware RS; Owen N. Better understanding the influence of cigarette smoking and indoor air pollution on chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in Mainland China. *Respirology*. 2007; 12(6) : 891-7 (ISSN : 1323- 7799)

21. Coultas DB, Health effects of passive smoking. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD : an update. *Thorax* 1998 ; 53:381- 7

22. Travis WD, Borok Z, Roum JH et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X); A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 : 971-86.

23. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27(6):1272-85.

24. Murin S, Smith-Bilello K, Matthey R. Smoking and pulmonary and cardiovascular diseases. *Clin Chest Med* 2000 ; 321 : 121-37

25. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinico-pathological study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 :647-53.

26. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated with interstitial lung disease and its relationship with desquamative interstitial pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1373-80

27. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 801-9.

28. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA, and collaborating centers. Cigarette smoking : a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1997; 155 : 242-8.