

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 009/10

TABAC ET CANCERS UROLOGIQUES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/02/2010

PAR

Mlle. LAKJIRI SIHAM

Née le 16 Août 1983 à ALHOCEIMA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tabac - Cancers - Urologiques - Mortalité - Prévention

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie	
M. BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB.....	} JUGE
Professeur de Pneumo-phtisiologie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL.....	
Professeur agrégé d'Urologie	

PLAN

INTRODUCTION	6
HISTORIQUE	8
PREMIERE PARTIE : TABAC	12
I-Etude des caractéristiques botaniques, chimiques et toxicopharmacologiques du tabac	13
1- Etude botanique	13
1-1 définition.....	13
1-2 description	13
1-3 classification du genre « nicotiana »	13
1-4 les principales transformations de la plante jusqu'à la consommation	13
2- Etude chimique du tabac.....	14
2-1 Les différents types du tabac.....	14
2-2 Classification des cigarettes	15
2-3 Composition chimique du tabac sans fumée.....	16
2-4 Composition chimique de la fumée du tabac	16
3- Etude toxicopharmacologique du tabac.....	20
3-1 les substances toxiques de la fumée de cigarette, leurs effets sur l'organisme	20
3-2 la dépendance du tabagisme.....	24
II-Epidémiologie et coût social du tabagisme	26
1-Epidémiologie du tabagisme.....	26
1-1 Définition du tabagisme.....	26
1-2 Epidémie du tabagisme.....	26
1-2-1 à l'échelle internationale	26
1-2-2 en France	29

1-2-3 au Maroc	32
2-Le coût social du tabagisme	33
DEUXIEME PARTIE : TABAC ET CANCERS UROLOGIQUES	35
I- Introduction	36
II- L'impact des caractéristiques du tabagisme sur le risque de cancer des voies urinaires	37
III- Mécanisme de la carcinogénèse et facteurs de susceptibilité génétique	44
1- Agents carcinogènes de la fumée de tabac.....	44
1-1 Les HAP.....	46
1-2 Les nitrosamines	48
1-3 Les amines aromatiques et aliphatiques	49
1-4 Quelques précisions sur les arylacétamides et les arylamines	51
1-5 Les agents carcinogènes divers présents dans la fumée de tabac.....	52
1-6 Les substances cocancérogènes	55
2- Radicaux libres de la fumée de tabac : leur place dans la carcinogénèse.....	55
3- Urine du fumeur	56
3-1 Mutagénèse et habitudes de fumer	57
3-2 Devenir des promutagènes urinaires dans l'organisme.....	59
3-3 Marqueurs urinaires de la présence d'HAP, de nitrosamines, d'amines aromatiques dans la fumée de cigarettes.....	61
3-4 Rôle de l'angiogénèse dans la formation de marqueurs urinaires.....	62
3-5 Les variations de potentialité génotoxique de l'urine sont aussi d'origine génétique	63
3-6 Influence du comportement du fumeur	63
3-7 Un marqueur récent a été mis en évidence pour évaluer le risque Génotoxique	64
3-8 Les thioéthers sont aussi un marqueur récent	65

3-9 Perspectives	65
4- Influence du tabac sur la génétique	66
4-1 La protéine p53	67
4-2 L'enzyme N- acétyltransférase	70
4-3 L'enzyme glutathion-S-transférase	73
4-4 L'activité myéloperoxydase	74
4-5 Adduit 4-aminobiphényl de l'ADN	75
4-6 Activité des hydrocarbures-hydroxylases	76
4-7 Instabilité microsatellite de l'ADN	77
4-8 Le cytochrome p450	78
4-9 Relation entre le GSTM1 et le niveau d'adduit de 4-ABP sur l'hémoglobine.....	78
4-10 Relation entre le GSTM1, le niveau d'adduit de 4-ABP de l'hémoglobine et le profil d'acétylation	79
4-11 Influence de la race sur la génétique	81
IV- Tabac et cancer de vessie.....	83
1- Introduction	83
2- Epidémiologie de cancer de vessie.....	84
3- Impact de tabagisme sur le cancer de vessie.....	86
4- Conclusion.....	96
V- Tabac et cancer du rein.....	97
1- Introduction	97
2- Epidémiologie	97
3- Impact du tabagisme sur le cancer du rein.....	98
4- Mécanisme de la cancérogénèse	100
VI- Tabac et cancer de la voie excrétrice urinaire supérieure	101
1- Introduction	101

2- Epidémiologie	101
3- Tabac et cancer de la VES	102
4- Cas d'une étude réalisée à Rabat	103
VII- Tabac et cancer de l'urètre	104
1- Introduction	104
2- Epidémiologie	104
3- Le rôle du tabac dans le carcinome du pénis	105
4- Conclusion	107
VIII-Tabac et les autres cancers uro-génitaux	108
1- Tabac et cancer de la prostate	108
2- Tabac et cancer testiculaire	109
TROISIEME PARTIE : Les moyens de lutte anti-tabac.....	111
I- Introduction	112
II- La prévention primaire	113
1- la lutte individuelle.....	113
2- la lutte collective	114
III- La prévention secondaire.....	117
1- Les méthodes d'aide à la désaccoutumance tabagique	119
1-1 Les méthodes non pharmacologiques non médicamenteuses	119
1-2 Les méthodes pharmacologiques d'aide à la désaccoutumance tabagique	120
1-2-1 Les méthodes pharmacologiques non médicamenteuses.....	120
1-2-2 Les méthodes médicamenteuses	120
CONCLUSION	123
RESUME	126
BIBLIOGRAPHIE.....	130

LISTE DES ABVREVIATIONS

HAP :	hydrocarbures aromatiques polycycliques
AHH :	aryl-hydrocarbures-hydroxylases
OMS :	organisation mondiale de la santé
INPES :	institut national de prévention et d'éducation pour la santé
PIB :	produit intérieur brut
CIRC :	centre international de la recherche sur le cancer
OR :	odds ratio
CI :	intervalle de confiance
EMT :	épithélium mésenchymateux transitionnel
TGF bêta 1 :	facteur de croissance transformant bêta 1
TCC :	carcinome à cellules transitionnelles
GSTM1 :	gluthation-S-transférase-mu-1
SCC :	carcinome à cellules squameuses
4-ABP :	adduit-4-aminobiphényl
RR :	risque relatif
CCR :	carcinome à cellules rénales
TVES :	tumeur de la voie excrétrice supérieure
HR :	hazard ratio
TC :	cancer testiculaire

INTRODUCTION

Le tabagisme est devenu un véritable fléau social qui ne cesse de s'étendre, rongant et dévorant impitoyablement tous les pays et particulièrement ceux en voie de développement.

Il ne fait plus aucun doute que le tabagisme a pris l'ampleur d'une épidémie mondiale qui atteindra bientôt son point culminant chez les hommes dans la plupart des pays développés et qui se répand aujourd'hui chez les femmes de ces pays développés et chez les hommes des pays en développement.

Au cours des dernières décennies, la prévalence mondiale du tabagisme a augmenté de 3,4 % par an, avec des disparités importantes selon les pays (1). Le tabac, première cause de mortalité, tue 5 millions de personnes par an dans le monde et plus de 66 000 en France. (2)

Le tabac est une cause connue de différentes maladies, mais bien souvent, on n'apprécie pas encore pleinement la part qu'il représente dans le poids de la morbidité dans le monde. Il est susceptible d'entraîner des cardiopathies coronariennes, des maladies vasculaires périphériques, des bronchites des emphysemes et de nombreux cancers dont les cancers urologiques.

Dans le souci de présenter les différentes facettes de ce fléau mondial, cette étude bibliographique s'est fixé pour but dans un premier temps d'analyser sommairement les différentes caractéristiques de cette plante sur les plans botaniques, chimiques et toxicopharmacologiques.

Par la suite, cette étude s'intéresse à la relation du tabagisme et les différents cancers urologiques.

Dans la dernière partie, sont présentées les différentes méthodes de sevrage tabagique, et les méthodes de prévention pour lutter contre le fléau du tabagisme.

HISTORIQUE

Le tabac a été anciennement cultivé par les Indiens d'Amérique. Lorsque Christophe Colomb et les premiers explorateurs arrivèrent au Nouveau Monde, le tabac était utilisé par les indigènes. En Amérique du sud, il était prisé et chiqué ; en Amérique du Nord, il était fumé dans de longues pipes ou calumets, en relation avec les rites religieux et pour sceller la paix. (3 ; 4)

Les Indiens s'en servaient également en médecine et c'est comme remède que le tabac fut introduit en Europe. Il est retrouvé d'abord en Espagne, puis en France, où il fut semé aux environs d'Angoulême en 1556 par une momie André Thévet ; il est appelé alors "l'herbe angoumoise". (3 ; 4)

C'est surtout Jean Nicot, ambassadeur de France au Portugal qui contribua à sa diffusion. Le genre *Nicotiana* fut créé en 1565 en son honneur. En 1560, il le fit connaître à Catherine de Médicis, qui l'utilisa contre ses migraines d'où les noms donnés à la plante : "herbe à la Reine", "Catherinaire", "Médicée". Sa vente sous forme de poudre est réservée aux apothicaires et il est utilisé surtout en fumigations. (3)

C'est à la fin du XVIème siècle qu'apparaît le mot tabac : la première illustration botanique en est donnée par Nicolas Monardes en 1571. A cette époque le tabac était un produit précieux et rare : on le fume en petites quantités, aux deux extrémités de l'échelle sociale, chez les marins et chez les plus riches. L'habitude de fumer est venue plus tard, par l'Angleterre et ne se répandit en France que sous Louis XIV.

Au Maroc, le tabac n'a fait sa première apparition qu'à la fin du 16^{ème} siècle (1598), sous le règne du sultan AHMED EL MANSOUR EDDAHBI. (3)

En effet, après une expédition Marocaine, le Soudan (Mali actuel) envoie au sultan des éléphants chargés de présents et conduits par des cornacs noirs fumeurs de pipes de tabac. Alors que ces cornacs traversaient le pays en direction du Nord,

les populations du souss sortaient voir ces fumeurs de tabac et semblaient éprouver un réel plaisir à les imiter. (5)

Bien plus tard cependant, le sultan MOULAY ABD ERRAHMAN (1822-1859) réinstalle le commerce du tabac pour faire face aux dépenses militaires contre la colonisation rampante de la France. (3)

En 1911, le commerce du tabac revient après adjudication à la société internationale des régies co-intéressés de tabac au Maroc (société de droit Français). (3).

Ce n'est que le 31 décembre 1967, que l'Etat Marocain crée une société Anonyme dénommée : " Régie des tabacs ". Cette société détient depuis ce temps, le monopole de l'achat, de la fabrication, de la culture et de la vente de tous les produits à base de tabac. (3 ; 5)



Les différentes étapes de l'herbe à Nicot

1492 :

Premier voyage de Christophe Colomb. Découverte des Antilles et du tabac.

1507 :

Lettre de Vespucci : premier texte publié mentionnant le tabac.

1556 :

En France, Thevet plante la "Nicotiana tabacum".

1560 :

Hadi, premier producteur mondial.

1580 :

Culture à Cuba.

1619 :

Première cargaison d'Amérique de Nord à destination de l'Angleterre

1620 :

Premières pipes en France.

1629 :

France : importations taxées.

1675 :

Révolte contre la Ferme.

1717 :

Cuba : première manufacture, monopole d'Etat et contraintes sévères. Plusieurs révoltes.

1762 :

Connecticut : putnam revient de la Havane et lance le cigare.

1775-1782 :

Guerre d'indépendance américaine. "Guerre du tabac" en virginie.

1810 :

Monopole en France

1840 :

Première usine de cigarette à Cuba.

1856 :

Fin de la guerre de Crimée : la cigarette se généralise.

1863 :

Première usine de cigarette en France.

1877 :

Création de la société contre l'abus du tabac, ancêtre du Comité National contre le tabagisme.

En 1875, la France produisait 7000 tonnes de tabac

En 1811 : Napoléon créa le monopole des tabacs. La cigarette fut manufacturée à partir de 1842

En 1847, Claude Bernard étudia les caractéristiques toxiques de la nicotine.

1870, la France consommait 24.000 tonnes de tabac, dont le quart sous forme du tabac à priser.

Le XIX^e siècle a vu la naissance de la cigarette, le XX^e siècle, le développement du cancer du poumon.

PREMIERE PARTIE

LE TABAC

I- Etude des caractéristiques botaniques, chimiques et toxicopharmacologiques du tabac

1. Etude Botanique

1-1 Définition

Le tabac est une plante de la famille des solanacées et du genre des NICOTIANA. (3)

1-2 Description

Les tabacs sont des plantes annuelles à tige herbacée ou permanentes, inflorescences complexes : cymes terminales plus ou moins ramifiées, fleurs hermaphrodites, feuilles isolées entières, calice tubuleux campanulé ou ovoïde, corolle en tube plus ou moins renflé, terminé par un limbe à cinq lobes, de couleur rose, rouge, jaune ou blanche, cinq étamines insérées sur la corolle, incluses dans le tube et souvent inégales, ovaires à deux loges en général entourés à la base d'un nectaire épais annulaire, stigmate en forme de tête aplatie. (3 ; 5)

1-3 Classification du genre « nicotiana »

Le genre Nicotiana a été subdivisé par le botaniste good speed en trois sous genres : Rustica (3 ; 6), Tabacum (3 ; 7) et Petunoides (3 ; 8) comprenant chacun un certain nombre de sections (3).

Actuellement les tabacs cultivés dans le monde appartiennent pour plus de 90% à l'espèce Nicotiana tabacum. (3)

1-4 Les principales transformations de la plante jusqu'à la consommation

1-2.1.1 Séchage (5 ; 9)

1-2.1.2 Fermentation (3 ; 9)

1-2.1.3 Battage-hachage (3)

1-2.1.4 Aromatisation

On torréfie le tabac brun, et on aromatise le tabac blond avec réglisse, saveurs variées comme pêche, orange... (3 ; 5)

1-2.1.5 mélange

Une cigarette de 1 gramme contient une vingtaine de sortes de tabacs. (3 ; 9)

2- L'étude chimique du tabac

2-1 Les différents types du tabac

On peut classer les tabacs en feuilles dans les catégories suivantes, généralement désignées par leur appellation anglaise. (10 ; 11)

- Tabacs blonds séchés à l'air chaud (goût américain et goût anglais) : flue-cured, type "virginie".
- Actuellement, cela représente plus de 40% de la consommation mondiale de tabac en feuille.
- Tabacs clairs séchés à l'air naturel : light air-cured, type "White Burley", "Maryland".
- Tabacs d'Orient séchés au soleil : sun-cured.
- Ils sont souvent associés à diverses plantes aromatiques.
- Tabacs séchés au soleil autres que les tabacs d'Orient.
- Tabacs bruns séchés à l'air naturel : dark air -cured, type "French black".
- Tabacs bruns séchés au feu : fire-cured, type "kentucky".

Les cigarettes blondes contiennent principalement du tabac blond "flue-cured" et les cigarettes brunes du tabac brun "air -cured". L'évolution progressive de la consommation des tabacs "bruns" vers les tabacs "blonds" reflète les orientations plus ou moins conscientes des consommateurs, pour qui les tabacs "blonds" auraient la réputation (vraie ou fausse) d'être moins dangereux.

La nature du tabac va donc influencer sur la composition de la fumée de cigarettes, mais d'autres facteurs entrent aussi en compte : le mode de séchage et le traitement après séchage, l'adjonction d'additifs (humidifiants, arômes,

conservateurs), les filtres utilisés (permettant une sélection de passage de certaines substances), l'écimage (sans celui-ci, les tabacs sont moins corsés et moins riches en nicotine), les papiers à cigarette.

De plus, de nos jours la sélection génétique permet d'obtenir des variétés de tabac dont les teneurs en nicotine et dont les rendements de goudron dans la fumée sont abaissés. Mais ces teneurs, pour une même variété de tabac, varient selon les conditions de culture et de récolte.

Enfin, des études ont montré, pour des cigarettes constituées d'une seule variété de tabac, que la fumée de cigarettes de tabac brun "air-cured" ou de tabac de type Burley renferme beaucoup plus de nitrosamines que la fumée de cigarettes de tabac blond "flue-cured" (12 ; 13).

Les habitudes du fumeur, telles la profondeur de l'inhalation et la durée des bouffées vont aussi être des facteurs de modification de la composition de la fumée : en moyenne, une cigarette contient 1 gramme de tabac, elle est consommée en approximativement 10 minutes, en 10/15 bouffées, le volume d'une bouffée étant variable d'un fumeur à l'autre.

Une bonne ventilation du papier de la cigarette améliore l'efficacité de la filtration car elle ralentit le passage de la fumée dans le filtre, ce qui entraîne un meilleur piégeage des substances indésirables.

2-2 Classification des cigarettes

Les fumeurs ont le choix entre deux types de mélanges de tabac : brun ou blond. Pour chaque type, on discerne des cigarettes "full", "light", "extra-light", "ultra-light".

La SEITA mesure les rendements en nicotine et goudrons des cigarettes françaises d'où la classification par la SEITA en 1989 (14).

Cigarette	Rendement en goudrons (mg/cigarette)
Ultra-light (ultra-légères)	< 3,5
Extra-light (extra-légères)	3,5 – 8
Light (légères)	8 -12
Flavor ("plein arôme")	> 12

2-3 Composition chimique du tabac sans fumée

Le tabac sans fumée comprend le tabac à chiquer et le tabac à priser ; certes le tabac sans fumée n'expose pas aux produits nocifs formés lors de la combustion. Mais il apporte une quantité d'alcaloïdes équivalente à celle des cigarettes, et est riche en nitrosamines qui rendent sans doute compte de son pouvoir carcinogène élevé sur la muqueuse buccale. (3)

Selon qu'ils sont secs ou humides, ces tabacs contiennent : (15)

- Alcaloïdes : 0.5 à 2% d'alcaloïdes, dont la nicotine constitue 85 à 95%. On y trouve aussi tous les alcaloïdes du tabac : Nor nicotine, cotinine, anabasine, anatabine, myosmine, harmane...etc. (15 ; 6)
- Les arômes : le menthol, eucalyptol, réglisse (15)
- Des nitrosamines : sont des produits nocifs ; une nitrosamine est une amine primaire ou tertiaire, nitrosée par un nitrite

2-4 Composition chimique de la fumée du tabac

2-4-1 Combustion du tabac

La fumée de cigarette résulte de la combustion incomplète du tabac.

Seule la fraction où la température est supérieure à 800°C est le siège d'une combustion complète, la combustion diminuant au fur et à mesure que l'on

s'éloigne de cette zone, du fait de l'appauvrissement en oxygène. Cela aboutit à la formation de CO et de goudrons.

Il est par conséquent nécessaire de favoriser l'oxydation maximum dans le cône de combustion : le papier de cigarette doit donc être à haute porosité pour laisser passer l'oxygène de l'air. Afin de sélectionner les particules arrivant dans l'organisme, il est nécessaire que le filtre fasse plus d'effets que le volume de tabac du mégot, ce dernier jouant le rôle de filtre : un long mégot est encore plus efficace qu'un filtre. (6 ; 16)

2-4-2 Quatre réactions se produisent après avoir allumé une cigarette

- La combustion : c'est la combinaison avec l'oxygène des constituants du tabac (comme vu précédemment).
- La pyrolyse : c'est la décomposition du tabac par la chaleur et sans intervention d'oxygène, entraînant le fractionnement des substances organiques en petites molécules.
- La pyrosynthèse : c'est la recombinaison de ces fragments en de nouveaux composants.
- La distillation : c'est la vaporisation partielle et la condensation des vapeurs formées. Cas de la nicotine.

2-4-3 Fumée= mélange hétérogène

- La fumée est composée de deux phases
 - o 1 phase gazeuse composée de vapeurs non condensées et des gaz.
 - o 1 phase particulaire ou condensat constituée d'un aérosol comportant des substances volatiles incluses dans la phase dispersée, et des particules dont la taille varie de 0,1 microns à 0,8 microns.

- Dans la fumée de cigarettes, on dénombre plus de 4000 composés dont au moins 40 connus pourraient être carcinogènes, tout en sachant que d'autres, nocifs, ne sont pas connus (17 ; 18).

Remarque sur le tableau I : la combustion du cône de la cigarette (850 -900°C) provoque la formation par craquage de petits radicaux instables qui se recombinent pour former des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ce sont principalement les benzo (a) et benzo (e) pyrènes, le benz (a) anthracène, le phénanthrène, le chrysène, le fluoranthène, etc...

La pyrolyse de matières organiques comme la cellulose ou le papier produit aussi de petites quantités d'HAP. Ceux-ci se retrouvent en concentration beaucoup plus élevée dans le courant secondaire que dans le courant primaire (12).

2-4-4 Les différents courants de fumée

Lorsque le fumeur inhale la fumée qui traverse la cigarette on parle de courant primaire.

Entre deux bouffées, lorsque la cigarette se consume sans tirage, par exemple dans un cendrier, on parle de courant secondaire ou latéral de fumée, et cette dernière est beaucoup plus riche en produits nocifs de combustion incomplète.

Le courant tertiaire est défini comme la fumée rejetée par le fumeur après inhalation.

La fumée environnementale est constituée d'environ 85% de courant secondaire et de 15% de courant tertiaire. (23; 17; 12; 19; 20; 18 ; 6 ; 15 ; 16)

Tableau I

Composition de la fumée de cigarette

(D'après IARC, 1986 ; GUERIN, 1987)

(12 ; 21)

Composés	Courant Primaire (CP)			Courant Secondaire (CS)			Ration CS/CP
	Mg/cig.	Ug/cig.	Ng/cig.	Mg/cig.	ug/cig.	ng/cig.	
PHASE GAZEUSE							
Dioxyde de carbone	10-80			81-640			8,1
Monoxyde de carbone	0.5-26			1.2-65			2,5
Oxyde d'azote		16-600			80-3500		4,7-5,8
Ammoniac		10-130		0,4-9,5			44-73
Méthylamine		17-28			71-180		4,2-6,4
Acide cyanhydrique		280-550			48-203		0,07-0,17
Hydrazine		32			96		3
Formaldéhyde		20-90		1-4,6			51
Acétone		100-940		0,25-3			2,5-3,2
Acroléine		10-140		0,1-1,7			12
Acétonitrile		60-160		0,6-1,6			10
Pyridine		32			320		10
3-vinylpyridine		33			644		28
Diméthylnitrosamine			4-180		0,04-149		10-830
Ethylméthylnitrosamine			1-40			<10-480	5-12
Diéthylnitrosamine			0,1-28			<10-700	4-25
N-nitrosopyrrolidine			0-110		0-84		3-76
Acide formique		210-478			294-765		1,4-1,6
Acide acétique		330-810			727-31600		1,9-3,9
Toluène		108			605		5,6
PHASE PARTICULAIRE							
Nicotine		60-2300			160-7600		2,6-3,3
Phénol		20-150			52-390		2,6
Catéchol		40-280			28-196		0,7
Phytostérols totaux		130			104		0,8
Naphtalène		2,8			45		16
1-méthylnaphtalène		1,2			31		26
2-méthylnaphtalène		1,0			29		29
Phénanthrène			2-80			<10-170	2,1
Benz(a)anthracène			10-70			30-190	2,7
Pyrène			15-90			30-320	1,9-3,6
Benzo(a)pyrène			8-40			20-140	2,7-3,4
Quinoline		1,7			19		11
Méthylquinoline		6,7			74		11
Aniline		0,1-1,2			3-36		30
O-toluidine			32			610	19
1-naphtylamine			1-22			40-860	39
2-naphtylamine			4-27		0,16-1,1		39
4-aminobiphenyl			24-46			60-160	31
N'-nitrosornicotine		0,2-3,7			0,02-18		1-5
N'-nitrosoanatabine		0,15-4,6			0,15-32		1-7
N-nitrosodiéthanolamine			0-40			0-50	1,2
cadmium			100			360-720	3,6-7,2
Dérivés du nickel			20-80			4-2400	0,2-30
Dérivés du zinc			60			12-400	0,2-6,7

3- l'étude toxicopharmacologique du tabac

3-1 Les substances toxiques de la fumée de cigarette, leurs effets sur l'organisme

Même si la fumée comporte une grande variété de composants, seuls quelques groupes de substances sont intéressants du point de vue toxicologique :

- La nicotine et ses dérivés
- Le monoxyde de carbone
- Les substances irritantes pour la muqueuse respiratoire
- Les substances cancérogènes et cocancérogènes

Il est important de souligner qu'en France, en 1996, 1 fumeur sur 2 meurt de son tabagisme.

3-1-1 La nicotine

Sa concentration est comprise entre 0, 3 et 3 mg dans chaque cigarette française. Son absorption pulmonaire est proche de 100%, très rapide chez le fumeur inhalant et est facilitée par un pH alcalin ou du moins physiologique (19). Sa concentration veineuse est maximale (10 - 15 ng/ml) peu après la fin de la cigarette, puis décline ensuite rapidement, $\frac{1}{2}$ vie de la nicotine étant comprise entre 1 et 4 heures. La nicotine est métabolisée à 70 à 80% principalement au niveau du foie mais aussi du rein, la biotransformation au niveau des poumons étant minime. 60 à 80% de la dose inhalée sont excrétés par voie urinaire, et recyclée (19). La salive est aussi une importante voie d'excrétion de la nicotine (22).

La cotinine, principale métabolite de la nicotine, est le facteur de dépendance du fumeur à l'égard du tabac. La stimulation des récepteurs nicotiniques active la libération d'acétylcholine, de norépinéphrine, de dopamine, de sérotonine, de vasopressine et d'hormone de croissance (GH). Les effets observés sont nombreux (23) :

- une action cérébrale : la nicotine passe très facilement la barrière hémato-encéphalique, les effets cliniques de son administration varient entre une réaction d'éveil, et, à l'opposé, un effet dépressur à forte dose. La vigilance peut être stimulée parallèlement à la concentration intellectuelle et aux capacités de mémoire alors qu'au contraire, la nicotine a des effets sédatifs en répondant au soulagement du manque. (24 ; 25)
- une action cardiovasculaire : accélération du pouls dès la consommation d'une ou deux cigarettes, une élévation de la tension artérielle systolique, une augmentation du débit cardiaque, une diminution de la circulation périphérique. (24 ; 25)
- une action respiratoire : de faibles doses de nicotine stimulent la respiration en agissant sur les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens et aortiques. Cependant, de fortes doses de nicotine peuvent provoquer une défaillance respiratoire. (25)
- une action gastro-intestinale : d'une part, une diminution de l'appétit par l'inhibition des contractions gastriques de la faim et une réduction des sécrétions gastriques, d'autre part, une accélération du transit intestinal (effet laxatif de la première cigarette du matin). (24)
- Système moteur squelettique : la nicotine semble avoir un effet myorelaxant sur le muscle squelettique par stimulation de cellules de Renshaw. (25)
- système endocrinien : effets anti-oestrogéniques chez la femme ; conduisant à une ménopause plus précoce et un risque accru d'ostéoporose. (25)
- Bien que la fumée de 20 cigarettes contient plus que la dose mortelle de nicotine pour l'homme, la tolérance provient de la non inhalation de toute la fumée et de la rapidité d'élimination (urinaire et par métabolisme hépatique grâce à des enzymes qui sont en plus grand nombre chez le fumeur).

Les fumeurs de cigare et de la pipe inhalent peu la fumée, celle-ci étant alcaline et irritante, mais ces fumeurs ont tout de même leur ration de nicotine par condensation de la nicotine avec la vapeur d'eau de la bouche, ceci étant permis par l'alcalinité de la fumée.

En ce qui concerne la cotinine, celle-ci ne produit pas d'effet cardiovasculaire détectable chez l'homme aux concentrations habituellement observées chez les fumeurs moyens de cigarettes. De plus, une induction de dépendance par la cotinine serait minime.

Bien que la nicotine et ses métabolites ne soient pas mutagènes, divers auteurs ont émis l'hypothèse d'une conversion "in vivo" de la nicotine en nitrosamines mutagènes (26 ; 12 ; 27).

3-1-2 Le monoxyde de carbone

La fumée de cigarette comporte de 2 à 4% de monoxyde de carbone.

Dans l'absolu, le séjour dans une telle atmosphère est mortel mais comme la fumée est très diluée quand elle parvient dans les poumons et que d'un autre côté elle n'est inhalée qu'une fois sur 12 à 15 inspirations, cela n'aboutit pas à des conséquences gravissimes.

En fait, ce que l'on peut noter est que l'absorption de CO par les voies respiratoires supérieures est pratiquement nulle alors qu'au niveau alvéolaire, elle avoisine les 80%. Il n'y a pas de métabolisation du CO et celui-ci s'élimine par les poumons selon un gradient de diffusion.

Le principal problème résultant de ce CO est qu'il se fixe pour la majeure partie sur l'hémoglobine, en compétition avec l'oxygène, en sachant que l'affinité du CO pour l'hémoglobine est 210 fois supérieure à celle de l'oxygène pour l'Hb.

Tout ceci induit une anoxie. Avec plus de 20 cigarettes, c'est 10 à 15% de l'hémoglobine qui est impropre au transport de l'oxygène, ce qui entraînera des problèmes pour les coronariens, les insuffisants respiratoires et les sportifs. Le CO a

un pouvoir athérogène et accroît le risque de cardiopathies ischémiques. Par contre, après 24 heures d'abstinence, le CO est éliminé. Environ 20% du CO va se lier à la myoglobine formant une carboxymyoglobine qui redonnera une hémoglobine de façon lente après arrêt de l'exposition au CO. (23 ; 15 ; 16 ; 9 ; 28)

Chez les non fumeurs, la carboxyhémoglobine est comprise entre 0.5 à 0.8% alors que chez les grands fumeurs, elle peut atteindre de 6 à 13%. (29)

3-1-3 Substances irritantes contenues dans la fumée

Elles sont présentes dans les deux phases et appartiennent à plusieurs familles chimiques = oxydes d'azote, dérivés carbonylés (formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, cétones, acétonitrile, etc...), acides divers (acide cyanhydrique (30), acide acétique,...), éthanol, formol, phénols, crésols, quinones. (31).

Ces substances sont responsables de l'irritation des muqueuses respiratoires qui deviennent rouges, hypersécrétantes, l'irritation atteint le larynx, le pharynx, diffuse aux bronches chez la personne inhalant la fumée, entraînant une bronchite.

La fumée de cigarette agit sur l'épithélium cilié de la trachée et des bronches, en stoppant l'activité ciliaire.

Tout ceci favorise l'infection microbienne et la pénétration de substances carcinogènes. Le CO entraîne aussi une broncho-constriction sur les bronchioles terminales avec une diminution du débit expiratoire. Au long cours, les altérations bronchiques deviennent permanentes, aboutissant à des bronchites chroniques. (15 ; 12)

3-1-4 Les substances cancérigènes

La liste est longue : HAP, dérivés nitrés, dérivés oxygénés, benzène (leucémogène), hydrazine, uréthane, chlorure de vinyle, dérivés du cadmium, du nickel, du chrome et de l'arsenic.

On note l'action majeure des HAP. Leur dégradation est sous la dépendance d'un système enzymatique microsomal, AHH.

Ce système est génétiquement variable mais aussi inductible, active par contact avec le substrat. Dans le cas du tabagisme, on retrouve des taux 10 fois plus élevés d'AHH que chez les non-fumeurs. En fait, ces AHH transforment les HAP en composés intermédiaires, en particulier des époxydes, dont le pouvoir carcinogène est important. (32 ; 15)

3-1-5 Substances cocancérogènes

Dans la fraction acide faible des condensats de fumée existent des substances à fort pouvoir cocancérogène, stimulant les mécanismes d'activation enzymatique. Ce sont en fait principalement des cathéchols. Les fractions neutres de ces condensats renferment d'autres cocancérogènes : pyrène, fluoranthène, méthylphénanthrène, méthylnaphtalène).

En conclusion sur tous ces constituants toxiques de la fumée de tabac, on peut dire que même si l'essentiel de leurs métabolites est retrouvé dans l'urine, une proportion est aussi présente dans le lait, le liquide amniotique, la sueur, la salive, la glaire cervicale du col de l'utérus

3-2 la dépendance du tabagisme

Actuellement, la dépendance est définie essentiellement comme un trouble du comportement caractérisé par la perte du contrôle de la consommation du produit par le sujet. L'O.M.S. la définit ainsi : « la dépendance est un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance étrangère, état caractérisé par des réponses comportementales avec toujours une compulsion à perdre la substance de façon continue ou périodique, de façon à ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence. La tolérance, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter progressivement les doses, peut ou non être présente.» (33)

La représentation du fumeur a changé, le tabac était dans les années 70-80 synonyme de convivialité, de modernité et d'appartenance à un groupe. Cet aspect social est désormais différent et les fumeurs ne sont plus considérés comme des personnes "à la mode". Le tabac est interdit dans les lieux de convivialité et confirme cette exclusion. Ce changement de représentation a été lent à se mettre en place et permet de diminuer la tentation de fumer pour les jeunes. (24 ; 25 ; 34)

Des scientifiques issus du projet européen GENADDICT ont découvert en 2008 une mutation d'un gène humain qui provoque une dépendance à la nicotine. Près d'un européen sur deux est porteur d'au moins une copie de ce gène muté qui n'a pas d'incidence sur le fait de commencer à fumer mais qui rend plus difficile le sevrage. (35)

II-Epidémiologie et coût social du tabagisme

1 - Epidémiologie du tabagisme

1-1 Définition du tabagisme

Le tabagisme est défini comme étant l'usage prolongé, « donc abusif » de n'importe quelle forme de produits à base de tabac (cigare, pipe, chique, cigarette). (36)

OMS a défini la cigarette comme étant : « la cigarette est un instrument de mort à l'égard duquel la neutralité n'est pas possible »

Actuellement on distingue selon l'OMS deux types de tabagisme distincts. (37)

- tabagisme actif :

Ce terme est relatif à l'usage des produits du tabac, et aux conséquences qui en résultent sur le plan sanitaire chez l'utilisateur lui-même (fumeurs priseur et chiqueur). (36 ; 38).

- tabagisme passif

Il est encore dit tabagisme « involontaire » et se rapporte à l'exposition involontaire, forcée, des sujets non fumeurs (pour les tabacs à chiquer on ne peut pas parler de tabagisme passif puisqu'il n'y a pas de production de fumées) à la fumée des autres sujets fumeurs. (36 ; 38).

1-2 Epidémie de tabagisme

1-2-1 A l'échelle internationale

Pour l'OMS (39), l'épidémie du tabagisme est une urgence mondiale de santé.

Au cours des dernières décennies, la prévalence mondiale du tabagisme a augmenté de 3,4 % par an, avec des disparités importantes selon les pays (1). Le tabac, première cause évitable de mortalité, tue 5 millions de personnes par an dans le monde et plus de 66 000 en France (2).

L'initiation du tabac a lieu dans 90% des cas avant l'âge de 20 ans. (40)

Les pourcentages de fumeurs sont nettement plus élevés chez les hommes que chez les femmes, la fin des années 1990 a été marquée par une stagnation du tabagisme chez les hommes comme chez les femmes (41).

La mortalité liée au tabac est essentiellement masculine (90%). Plus de la moitié de ces décès a lieu avant 70 ans, ce qui représente 32% de la mortalité dans la classe d'âge des 35-69 ans. Le nombre moyen d'années de vie perdues pour une personne dont le décès est lié au tabac est de 17 ans. Chez les hommes, la mortalité liée au tabac a commencé à régresser au milieu des années 1990, après avoir connu une augmentation continue au cours du XX^{ème} siècle. Cette décroissance de la mortalité, soutenue par les progrès thérapeutiques ou en matière de diagnostics, constitue probablement le premier signe de l'impact de la chute du tabagisme masculin amorcée vers la fin des années 1970, qui s'est accentuée depuis 1990.

Chez les femmes, le poids du tabagisme sur la mortalité, encore relativement faible par rapport aux hommes, connaît cependant une croissance continue depuis 1980, en lien avec le développement du tabagisme féminin au cours des quarante dernières années (42).

De 1950 à 2000, le tabac aura fait plus de 60 millions de morts dans les seuls pays développés, c'est-à-dire plus que la Deuxième Guerre mondiale.

Si la tendance actuelle est maintenue, le tabac fera près de 100 millions de morts au cours des deux premières décennies de ce siècle, et 500 millions de personnes aujourd'hui en vie mourront à cause du tabac. (43)

L'OMS estime qu'il y avait 1,1 milliard de fumeurs dans le monde au début des années 90, répartie en 300 millions dans les pays développés et 800 millions dans les pays en développement. Un tiers environ des adultes étaient des fumeurs au début des années 90 et rien n'indique que cette proportion ait sensiblement changé depuis.

Si la tendance reste la même, l'OMS estime qu'on comptera 10 millions de décès annuels en 2030, un décès toutes les trois secondes. Le tabac est en train de s'imposer rapidement comme une cause de décès et d'incapacité plus importante que n'importe quelle maladie. L'OMS a donc décidé de consacrer son attention et des ressources à la consommation de tabac pour essayer d'éviter au moins une partie de l'hécatombe prévue ainsi que des centaines de millions d'autres décès dans les décennies après 2030. (44)

FRACTIONS DE L'ENSEMBLE DES DECES ET NOMBRE DE DECES
ATTRIBUABLES AU TABAC, PAR CAUSE DE DECES ET PAR SEXE EN 2000

Tableau II

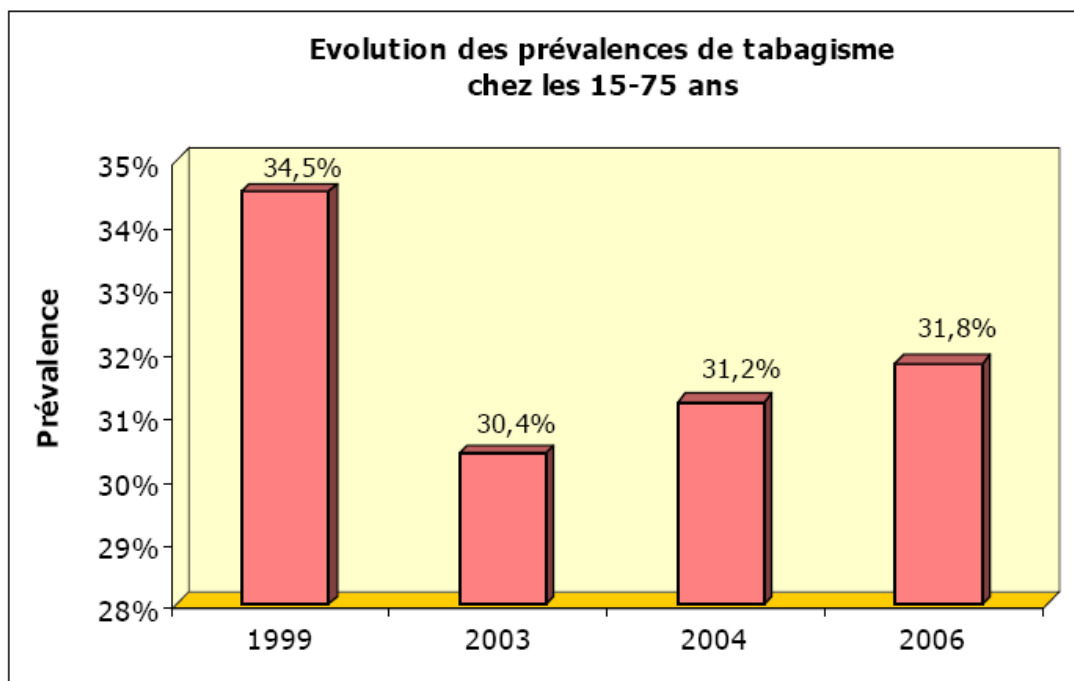
D'après l'OFFICE FRANÇAIS DE PREVENTION DU TABAGISME, 2009

	Hommes		Femmes	
	FA ¹ tabac	Nombre	FA ¹ tabac	Nombre
Cancers du poumon	90%	18600	42%	1800
Cancers des VADS	60%	5500	16%	300
Autres cancers	12%	6600	1%	300
Tous cancers	35%	30600	4%	2400
BPCO	67%	3900	24%	900
Autres maladies respiratoires	11%	1400	1%	200
Maladies cardio- vasculaires	13%	9900	1%	1200
Autres	14%	8700	2%	1300
Total	20%	54600	2%	6000

1 = fraction attribuable au tabac

Ce tableau met en évidence le nombre très élevé de décès attribuables au tabac en 2000, ainsi que la part relativement importante que représentent les cancers du poumon chez les hommes.

Evolution des prévalences de tabagisme chez les 15-75 ans :



Source : étude de prévalence tabagique réalisée entre le 3 octobre et le 10 novembre 2006, INPES

Figure N°1 :

1-2-2 En France :

Le taux de fumeurs en France était de 29.9% en 2005 selon l'INPES. Le taux de fumeurs quotidiens est de 24.9% (figure 2). Le tabagisme varie avec l'âge et le sexe. Cette répartition n'est connue que pour le baromètre santé 2000 (figure 3). La consommation est maximale entre 15 et 45 ans. La baisse du tabagisme est particulièrement nette chez les jeunes, comme le montrent les enquêtes conduites annuellement par Paris Sans Tabac et l'Académie de Paris avec l'Aide de la CPAM (figure 4). La baisse de la consommation de tabac est particulièrement nette chez les moins de 16 ans, qui sont plus de dix fois moins souvent fumeurs quotidiens

qu'avant 2001 du fait du plan Cancer, avec ses mesures générales et ses mesures spécifiquement dirigées vers les jeunes. Chez les plus de 15 ans, les taux les plus bas ont été observés en 2004, lors du lancement du plan Cancer et de l'augmentation massive des prix du tabac. (45)

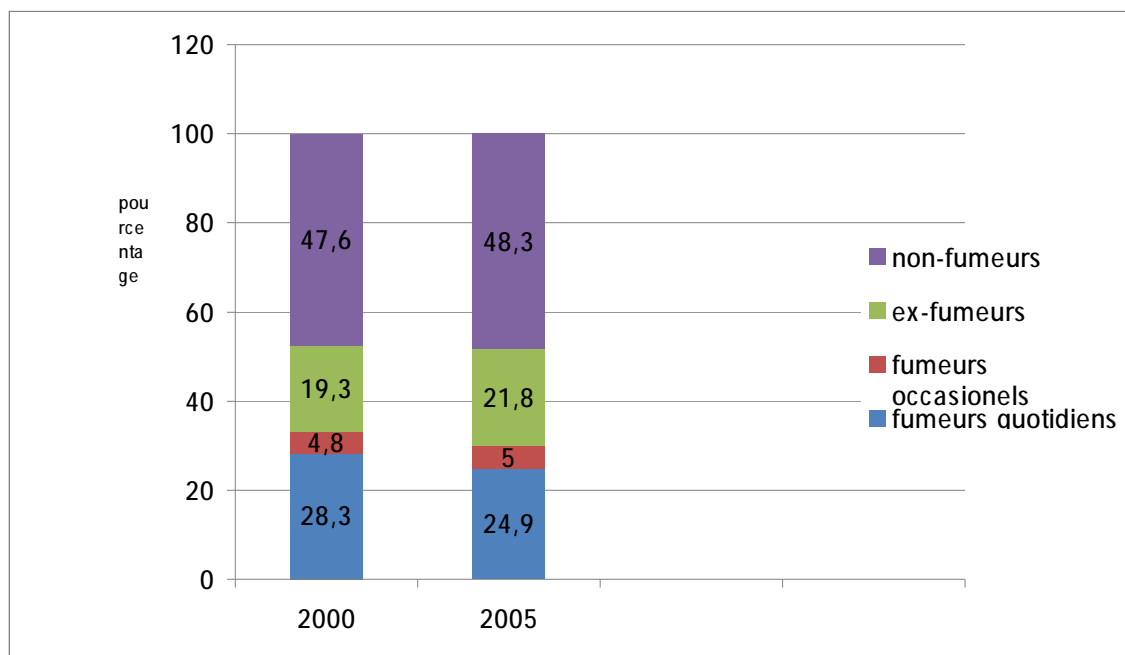


Figure N°2 : taux de fumeurs e France selon les deux baromètres INPES 2000 et 2005.

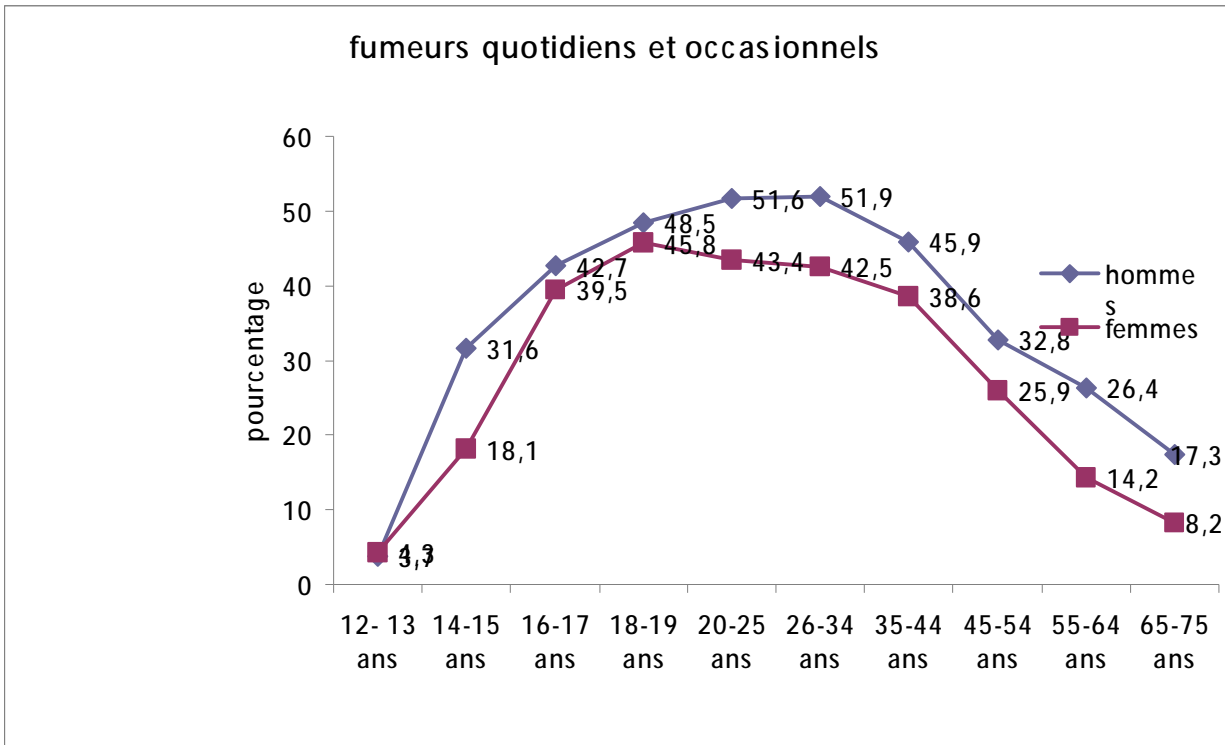


Figure N°3 : Répartition du taux de tabagisme ("fumez-vous, ne serait-ce que de temps ?") chez les hommes et les femmes en fonction de l'âge

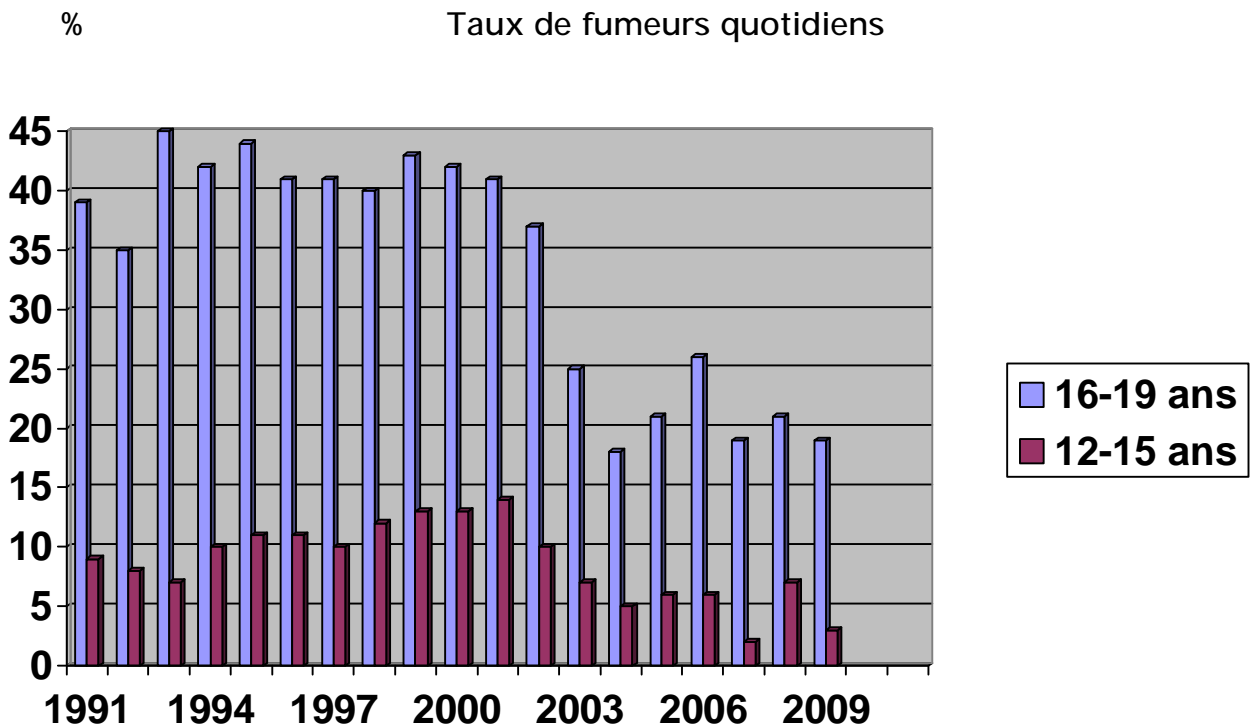


Figure N°4 : Evolution du tabagisme des collégiens (12-15 ans) et des lycéens (16-19 ans) à Paris.

1-2-3 Au Maroc

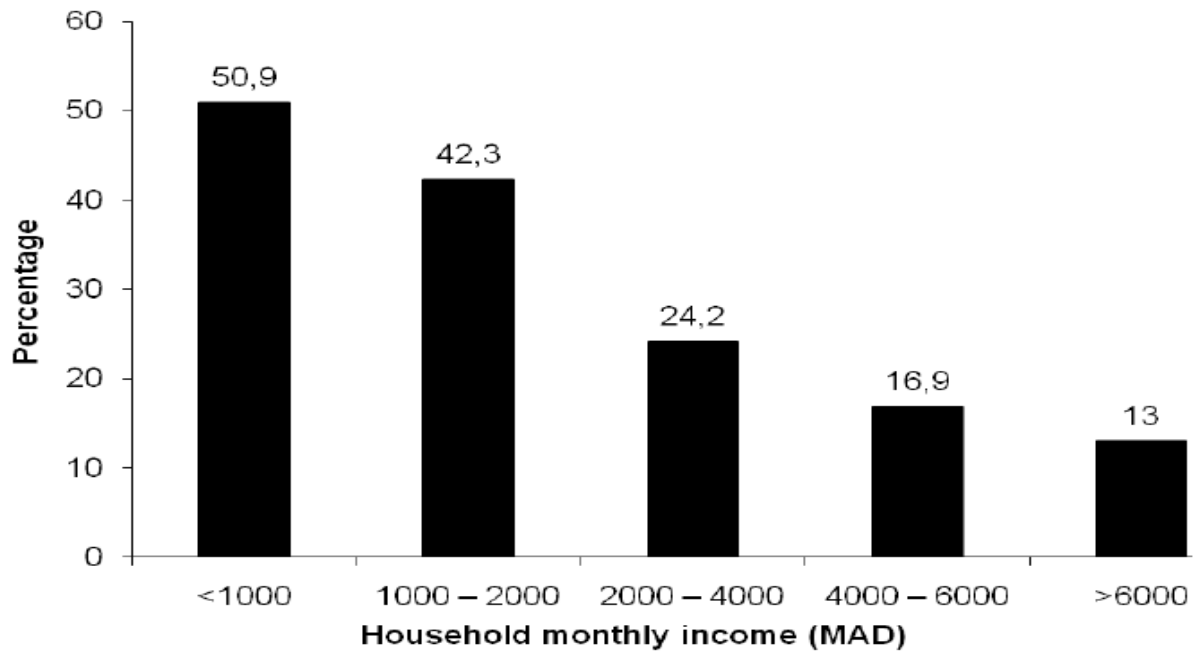
Le Maroc a une population de plus de 30 millions d'habitants avec un revenu moyen de 1200 \$/habitant. Les dépenses sur le tabac ont augmenté de 1.2% de total des dépenses par personne dans les années 1960 à autour de 2.5% en 1999.

MARTA (46) : une enquête croisée, basée sur un échantillon représentatif de la population marocaine, a été conduite entre 2005-2006. Cette enquête a évalué la consommation du tabac dans la population marocaine selon le niveau d'étude et d'autres caractéristiques socio-démographiques.

Cette étude a montré que la fréquence des fumeurs dans la population marocaine était de 18%, plus d'hommes 31% que des femmes 3.3% ; la fréquence du tabagisme chez les hommes est inversement proportionnelle au niveau d'étude tandis qu'elle est augmentée chez les femmes ayant un niveau d'étude plus haut (tableau III). Les dépenses sur le tabac est inversement proportionnelle au revenu mensuel (figure N°5)

Tableau III :

Percentage of current smokers by Age and Educational Level										
Educational level	<20		20-39		40-59		≥60		All	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Illiterate	54.8	0.0	44.7	2.5	38.7	1.0	17.8	0.0	39.0	1.5
Koranic	20.6	0.0	37.0	0.0	33.8	0.0	10.5	0.0	29.2	0.0
Primary	20.7	1.9	40.9	2.6	35.8	0.0	23.5	0.0	33.1	2.0
Secondary	14.1	3.8	40.6	4.2	42.0	4.8	14.3	0.0	29.3	4.2
University	13.2	0.0	31.7	6.0	29.4	10.5	20.0	0.0	29.8	6.0
Total	17.4	3.1	38.1	4.0	36.3	2.2	20.5	1.4	31.5	3.3



Percentage of total income spent on tobacco according to the household monthly income

Figure N°5 :

2- Le coût social du tabagisme

L'épidémie actuelle de tabagisme, est incontestablement un problème de santé publique, mais aussi bien plus que cela. La consommation du tabac ponctionne sérieusement les ressources financières mondiales et elle a été qualifiée de menace majeure pour un développement durable et équitable. (36 ; 38)

Les produits du tabac entraînent pour l'économie mondiale de très lourdes pertes qui, selon les estimations les plus modérées, dépasseraient le total des dépenses actuelles de santé dans les pays en développement réunis. D'après une étude de la banque mondiale (mars 1993), la consommation de tabac entraîne au niveau mondial une perte nette de 200 milliards \$ par an, dont la moitié pour les

pays en développement. Ces estimations reposent sur le coût des prestations de santé qui n'auraient pas été nécessaires si l'usage du tabac n'existait pas. (36 ; 38)

Le tabac entraîne un coût social de 89256,90 millions de francs français, soit une dépense par habitant de 1520,56 francs, soit 1,1% du PIB. Les pertes de productivité s'élève à 50446,70 millions de francs, avec des pertes de 42765,80 millions de francs français à la suite de décès prématurés et de 7680,90 millions de francs liée à la morbidité. Les coûts des soins de santé pour le tabac occupent la deuxième place à 26973,70 millions de francs. (47)

L'usage du tabac entraîne d'autres dépenses. Certaines sont difficiles, voire impossibles à quantifier, par exemple la baisse de la qualité de la vie pour les fumeurs et leurs familles. (38 ; 48)

Les coûts engendrés par la fumée passive ont été considérés comme des coûts internes car ils concernent principalement la famille du fumeur. Celui-ci est supposé prendre en compte dans sa décision de consommer des cigarettes les effets négatifs que son tabagisme peut avoir sur ses proches. En intégrant ces coûts dans l'analyse, le coût externe du tabagisme atteindrait \$ 0.29 par paquet de cigarettes. (49)

2^{ème} PARTIE
TABAC ET CANCERS
UROLOGIQUES

I-Introduction

En 1999, le nombre annuel de décès attribués au tabagisme a été estimé en France à 66 000, représentant ainsi 7 morts toutes les heures.

Le tabac constitue la principale cause de décès liés au cancer dans le monde et en France. Le lien entre le tabagisme et de nombreux cancers à forte mortalité n'est plus à établir.

Il s'écoule environ 30 ans entre le moment où une fraction de la population commence à fumer régulièrement et le moment où les conséquences sur la santé deviennent détectables (50).

Selon les évaluations du centre international de la recherche sur le cancer (CIRC) (51), parmi les 4000 produits chimiques identifiés dans la fumée de cigarette, plus de 60 se sont révélés être cancérigènes.

Un des principaux indicateurs des conséquences du tabagisme est la mortalité par cancer du poumon. Mais le tabac favorise de manière significative l'apparition d'un cancer au niveau des organes suivants: vessie, rein, cavité buccale, pharynx, larynx, pancréas, cavités nasales, sinus, oesophage, estomac, foie, col de l'utérus et leucémie myéloïde (52).

II-L'impact des caractéristiques du tabagisme sur le risque de cancer des voies urinaires

Au cours des 4 dernières décennies, de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées pour étudier une association entre le tabagisme et le développement du cancer des voies urinaires. Actuellement, une quantité importante de données a été accumulée à l'appui d'une association positive entre le tabagisme et le risque de survenue d'un cancer des voies urinaires. Une association positive a été démontrée de façon constante chez les hommes et les femmes dans de différentes zones géographiques. Des résultats similaires ont été obtenus dans de nombreuses études cas-témoins et études cohorte.

Le tabagisme explique la survenue d'un nombre plus élevé de cancer des voies urinaires que n'importe quel autre facteur environnemental connu. (53)

Le risque de cancer des voies urinaires augmente avec le nombre de cigarettes fumées régulièrement. (54)

Une méta-analyse (55) réalisée sur 43 études épidémiologiques (8 cohortes et 35 cas-témoins) (tableau IV), sur une période allant de 1966 jusqu'à Mars 2000, a pour but de fournir des estimations quantitatives synthétiques sur le risque du tabagisme dans la survenue des cancers des voies urinaires.

Les tableaux V et VI résument respectivement les résultats non ajustés et ajustés des études observationnelles qui rapportent les associations des différentes caractéristiques de cigarettes fumées.

Les fumeurs actuels ont environ trois fois le risque de cancer du tractus urinaire que les non-fumeurs. Les odds ratios sommaires (SORs) ajustés pour les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs ont été 3,18 (CI, 2.35-4.29) pour les études qui ont été menées chez les hommes, 2,90 (CI, 2.01-4.19) pour les études

sur les femmes, et 3.33 (CI, 2.63-4.21) pour les études sur les hommes et femmes confondus (tableau VI).

Le sevrage tabagique peut être bénéfique, bien que les anciens fumeurs aient encore un risque accru de cancer des voies urinaires par rapport aux non-fumeurs. Les rapports de cote sommaires ajustés pour les anciens fumeurs étaient de 2,90 (CI, 1.41-5.98), 1.34 (CI, 1.03-1.74), et 1.98 (CI, 1.72-2.29) pour les études sur des hommes uniquement, femmes uniquement, ou des hommes et femmes confondus, respectivement (tableau VI).

Le risque de cancer des voies urinaires est en rapport avec le nombre de cigarettes fumées par jour (tableau VI). Les SORs ajustés pour les fumeurs jusqu'à 20 cigarettes par jour variait de 1,66 (CI, 0.93-2.97) pour les études sur des femmes à 2,66 (CI, 2.06-3.42) pour les études sur les hommes. Les hommes ou les femmes qui fumaient plus de 20 cigarettes par jour semblent avoir un risque plus élevé. Les SORs ajustés étaient les suivants: 3.51 (CI, 2.73-4.52), 2.48 (CI, 1.34-4.61), et 3,15 (CI, 2.62-3.79) pour les études sur des hommes uniquement, femmes uniquement, ou des hommes et femmes confondus, respectivement (tableau VI).

Le risque de cancer du tractus urinaire augmente avec la durée du tabagisme (tableau 2). Les sujets ayant fumé pendant plus de 20 ans, ont un risque multiplié par 2-3 de développer un cancer des voies urinaires que les sujets qui fumaient pendant moins de 20 ans. Les SORs correspondants sont 2,59 (CI, 1.83-3.67) pour les études sur les hommes, 2,73 (CI, 1.63-4.57) pour les études sur des femmes, et 2.13 (CI, 1.70-2.67) pour les études sur les hommes et femmes confondus (tableau V). Les hommes qui ont arrêté de fumer depuis moins de 10 ans avaient un risque accru de cancer des voies urinaires par rapport aux hommes qui ont arrêté de fumer depuis plus de 10 ans (l'odds ratio sommaire, 1.23; CI, 0.80-1.87).

En outre, les personnes qui ont commencé à fumer à un âge plus jeune (moins de 20 ans) avaient tendance à avoir un risque plus élevé de cancer des voies

urinaires par rapport aux personnes qui commencent à fumer à un âge avancé (tableau V). Les SORs correspondants ont été de 1,25 (CI, 1.07-1.47) pour les études sur les hommes, 1,70 (CI, 1.09-2.65) pour les études sur des femmes, et de 1,26 (IC, 1,12-1,42) pour les études sur d'autres hommes et femmes confondus (tableau V).

Dans l'Union européenne, 28% des femmes et 43% des hommes fument la cigarette [56]. Sur la base de ces chiffres et les résultats d'âge ajusté de la méta-analyse actuelle, nos estimations montrent que le tabagisme pourrait expliquer 34,7% de tous les cancers féminins des voies urinaires, tandis que chez les hommes 50,0% de l'incidence de la maladie peut être attribuée au tabagisme.

Tableau IV. Caractéristiques de l'analyse des études épidémiologiques publiées concernant cigarette et le cancer des voies urinaires, Ordonné par année de publication

Ref.	First author	Year	Country	Anatomic site	Study design			Cigarette smoking assessment
					Cohort study	Case-control study		
						Case source	Control source	
[19]	Dunham	1968	U.S.	Bladder	-	Both	Hospital	Interview
[20]	Anthony	1970	U.K.	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[21]	Tyrrell	1971	Ireland	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[22]	Armstrong	1976	U.K.	Renal pelvis	-	Hospital	Hospital	Interview
[23]	Miller	1977	Canada	Bladder	-	Population	Population ^a	Interview
[24] ^b	Wynder	1977	U.S.	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[25]	Tola	1980	Finland	Bladder	-	Population	Hospital	Questionnaire ^c
[26] ^b	Vineis	1981	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[27] ^b	Vineis	1983	Italy	Urinary tract ^d	-	Hospital	Hospital	Interview
[28] ^b	Vineis	1984	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[29]	Morrison	1984	U.S./U.K./Japan	Urinary tract ^d	-	Hospital	Population	Interview
[30] ^b	Hartge	1985	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Interview
[31] ^b	Marret	1985	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Interview
[32]	Rebekalos	1985	Greece	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[33] ^b	Vineis	1985	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[34] ^b	Wynder	1985	U.S.	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[35]	Bravo	1986	Spain	Urinary tract ^d	-	Hospital	Hospital	Questionnaire ^c
[36]	Brownson	1987	U.S.	Bladder	-	Population	Hospital	Questionnaire ^c
[37] ^b	Hartge	1987	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Interview
[38] ^b	Vineis	1988	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[39] ^b	Slatterly	1988	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Interview
[40]	Steineck	1988	Sweden	Urinary tract ^d	Yes	-	-	Questionnaire ^c
[41] ^b	Augustine	1988	U.S.	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[42] ^b	La Vecchia	1989	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[43]	Burch	1989	Canada	Bladder	-	Both	Population	Interview
[44]	Helzlsouer	1989	U.S.	Bladder	Yes	-	-	Questionnaire ^c
[45] ^b	Clavel	1989	France	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[46]	Ross	1989	U.S.	Renal pelvis ^e	-	Population	Neighborhood	Interview
[47] ^b	D'Avanzo	1990	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview

[48] ^b	Hartge	1990	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Interview
[49]	Iyer	1990	U.S.	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[50] ^b	Harris	1990	U.S.	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[51] ^b	La Vecchia	1991	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[52]	Mills	1991	U.S.	Bladder	Yes	-	-	Questionnaire ^c
[53]	Lopez-Abente	1991	Spain	Bladder	-	Hospital	Both	Interview
[54]	De Stefani	1991	Uruguay	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[55]	Burns	1991	U.S.	Bladder	-	Population	Hospital	Interview
[56] ^b	D'Avanzo	1992	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[57]	Kunze	1992	Germany	Urinary tract ^d	-	Hospital	Hospital	Interview
[58]	McLaughlin	1992	U.S.	Renal pelvis ^e	-	Population	Population	Interview
[59] ^b	Cordier	1993	France	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[60]	Chyou	1993	U.S.	Urinary tract ^d	Yes	-	-	Interview
[61]	Hayes	1993	U.S.	Urinary tract ^d	-	Hospital	Population	Interview
[62]	Sorahan	1994	U.K.	Urinary tract ^d	-	Population	Both ^f	Questionnaire ^c
[63] ^b	Barbone	1994	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[64]	Vizcaino	1994	Zimbabwe	Bladder	-	Population	Hospital	Interview
[65]	Momas	1994	France	Bladder	-	Population	Population	Interview
[66]	Sturgeon	1994	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Interview
[67]	Tremblay	1995	Canada	Bladder	Yes	-	-	Medical files
[68]	D'Avanzo	1995	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[69]	McCarthy	1995	U.S.	Bladder	Yes	-	-	Questionnaire ^c
[70]	Murata	1996	Japan	Bladder	Yes	-	-	Questionnaire ^c
[71]	Bruemmer	1996	U.S.	Bladder	-	Population	Population	Both
[72]	Engeland	1996	Norwegen	Urinary tract ^d	Yes	-	-	Questionnaire ^c
[73]	Bedwani	1997	Egypt	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[74]	Donato	1997	Italy	Bladder	-	Hospital	Hospital	Interview
[75]	Teschke	1997	Canada	Bladder	-	Population	Population	Interview
[76]	Sorahan	1998	U.S.	Urinary tract ^d	-	Hospital	Hospital	Questionnaire ^c
[77]	Koivusalo	1998	Finland	Bladder	-	Population	Population	Questionnaire ^c

^a Et de quartier.

^b Étude a paru dans plus d'une publication.

^c Questionnaire auto-administré.

^d Comprend les carcinomes de la vessie et au moins un autre cancer des voies urinaires. ^e Et l'uretère.

^f Seules les données de contrôle de la population ont été utilisés.

Tableau V.

Résumé des odds ratios non ajustés pour les différentes caractéristiques de cigarettes

Determinants	Male			Female			Male and Female		
	n ^a	OR	CI	n ^a	OR	CI	n ^a	OR ^b	CI
Smoking status									
Nonsmoker		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
Former smoker	23	2.00	1.57-2.55	12	1.66	1.13-2.44	22	1.71	1.51-1.94
Current smoker	24	2.81	2.31-3.43	15	2.33	1.82-2.99	23	2.57	2.20-3.00
Smoking amount									
Nonsmoker		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
1-20 cigarettes/day	11	2.34	1.77-3.09	7	1.79	1.39-2.30	14	2.17	1.75-2.70
> 20 cigarettes/day	11	2.91	2.09-4.06	5	2.57	2.24-2.94	14	2.79	2.00-3.90
Smoking duration (yrs)									
≤ 20		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
> 20	10	2.59	1.83-3.67	5	2.73	1.63-4.57	5	2.13	1.70-2.67
Smoking cessation (yrs)									
> 10		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
≤ 10	6	1.23	0.80-1.87	2	0.38	0.17-0.85	4	1.36	0.76-2.43
Age at first exposure (yrs)									
> 20		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
≤ 20	13	1.25	1.07-1.47	3	1.70	1.09-2.65	5	1.26	1.12-1.42

OR: odds ratio; CI: 95% confidence interval.

^a No. of analyzed studies.

^b Calculated from collapsed contingency tables

Tableau VI

Sommaire Odds ratios ajustés pour les différentes caractéristiques de cigarettes

Determinants	Male			Female			Male and Female		
	n ^a	OR ^b	CI	n ^a	OR ^b	CI	n ^a	OR ^c	CI
Smoking status									
Nonsmoker		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
Former smoker	14	2.90	1.41-5.98	6	1.34	1.03-1.74	13	1.98	1.72-2.29
Current smoker	13	3.18	2.35-4.29	7	2.90	2.01-4.19	13	3.33	2.63-4.21
Smoking amount									
Nonsmoker		1.00	Reference		1.00	Reference		1.00	Reference
< 20 cigarettes/day	9	2.66	2.06-3.42	4	1.66	0.93-2.97	6	2.04	1.82-2.30
≥ 20 cigarettes/day	9	3.51	2.73-4.52	4	2.48	1.34-4.61	6	3.15	2.62-3.79

OR: odds ratio, IC: intervalle de confiance 95%.

a Nombre d'études analysées.

b Ajusté pour l'âge et le sexe.

c Ajusté pour l'âge

NB : Les numéros de références des études citées dans ces trois tableaux (IV, V, VI) correspondent aux numéros de références dans l'article 55

En conformité avec les données précédentes, il peut être conclu que le tabagisme est une cause importante de cancer des voies urinaires chez les hommes et les femmes. Les fumeurs actuels ont un risque environ trois fois plus élevé que les non fumeurs. Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée de consommation. L'âge de la première exposition et la cessation du tabagisme ont une influence sur la modification du risque. Environ la moitié des cancers du tractus urinaire masculin et un tiers des cancers urologiques féminins pourraient être attribuable à la cigarette.

III-Mécanisme de la carcinogénèse et facteurs de susceptibilité génétique

Le mécanisme est simple. Les carcinogènes inhalés dans la fumée de cigarette sont absorbés au niveau des poumons, diffusent dans la circulation, filtrent au niveau des reins, produisent leurs effets nocifs sur l'ensemble de la muqueuse urinaire (c'est-à-dire des calices à l'urètre) et attaquent particulièrement la vessie où l'urine stagne entre les mictions, surtout la nuit. La dernière cigarette du soir est donc la plus dangereuse. Le cancer de vessie survient neuf fois sur dix chez les grands fumeurs (57).

L'épithélium de revêtement qui s'étend des cavités excrétrices du bassinot jusqu'à l'urètre est un épithélium à cellules transitionnelles appelé "urothélium". Il est exposé à certains facteurs carcinogènes qui peuvent expliquer le caractère multifocal des tumeurs urothéliales et leur mécanisme carcinogène commun.

1) Agents carcinogènes de la fumée de tabac.

Tableau VII : Agents carcinogènes de la fumée de cigarette (58).

Parmi les 4 000 produits chimiques qui ont été identifiés dans la fumée de tabac, un grand nombre de composés biologiquement actifs sont inclus. Les familles de carcinogènes chimiques les plus importants sont les HAP, les composés azotés (incluant les nitrosamines), les amines aromatiques, les composés volatils tels le benzène, et les radioéléments tels le polonium 210. Quelques uns de ces produits chimiques, en particulier les amines aromatiques et les nitrosamines sont des carcinogènes potentiels chez les animaux où ils induisent des tumeurs dans de nombreux organes (59)

La majorité des substances génotoxiques et/ou cancérogènes sont dans la phase particulaire et plus précisément dans les goudrons. La phase gazeuse de la

fumée de cigarettes n'induit pas de tumeurs chez les animaux de laboratoire, lorsqu'elle est seule.

Tableau VII
Agents cancérigènes de la fumée de cigarette
(D'après IARC, 1987)

Agents	Mutagénicité (test d'Ames) ¹	Cancérogénicité	
		Animale 2	Humaine 3
PHASE GAZEUSE			
Acroléine	NM	C ?	3
Acétaldéhyde	NM	C	2B
Formaldéhyde	M	C	2A
Diméthylnitrosamine	M	C	2A
Ethylméthylnitrosamine	M	C	2A
Diéthylnitrosamine	M	C	2A
Nitrosopyrrolidine	M	C	2B
2-nitropropane	M	C	2B
Uréthane	NM	C	2B
Hydrazine	M	C	2B
Chlorure de vinyle	M	C	1
Benzène	NM	C	1
PHASE PARTICULAIRE			
Benzo(a)pyrène	M	C	2A
5-méthylcrysène	M	C	2B
Benzo(j)fluoranthène	M	C	2B
Benz(a)anthracène	M	C	2A
Dibenzo(a,j)acridine	M	C	2B
Dibenzo(a,h)acridine	M	C	2B
Dibenzo(c,g)carbazole	M	C	2B
Pyrène	M	C ?	3
Fluoranthène	M	C ?	3
Phénol	NM	C ?	3
Hydroquinone	M	C ?	3
Catéchols	NM	C ?	3
3-et 4-méthylcatéchols	NM	C ?	3
N-nitrosodiéthanolamine	M	C	2B
N'-nitrosornicotine	M	C	2B
NKK	M	C	2B
2-naphtylamine	M	C	1
4-aminobiphényl	M	C	1
o-toluidine	M	C	2B
Acétamide	NM	C	2B
quinoline	M	C	-
Dérivés du nickel	NM	C	1
Dérivés du cadmium	NM	C	2A
Arsenic	NM	C	1

1 :M :mutagène ; NM :non mutagène

2 : C : cancérogène ; NC :non cancérogène ; C ? : cancérogène douteux

3 : classification des cancérogènes pour l'homme par l'IARC

1 :cancérogène ; 2A : cancérogène probable ; 2B : cancérogène possible ; 3 :inclassable par manque d'éléments ;4 :non cancérogène

1-1 Les HAP

Ils sont contenus dans la phase particulaire de la fumée de tabac, et font partie des composés liposolubles. Ils sont à la fois initiateurs et promoteurs de la cancérogénèse. La cancérogénicité de la fumée de cigarette a longtemps été principalement attribuée aux HAP, à cause de l'activité tumorigène expérimentale de certains d'entre eux, comme le benzo(a)pyrène. Mais comme de faibles concentrations d'HAP (de l'ordre de nanogramme) sont trouvées dans la fumée : les chercheurs ont pensé au rôle d'autres carcinogènes. Ces HAP proviennent de la pyrolyse de nombreuses substances organiques (isoprénoides, phytostérols...) entrant dans la composition du tabac.

La combustion du cône de la cigarette (850-900°C) provoque la formation par craquage de petites molécules radicalaires instables, qui se recombinent pour former des HAP. Ce sont principalement les benzo(a) et benzo(e)

pyrènes, les benz(a) anthracènes, le phénanthrène, le chrysène, le fluoranthène, etc...

La pyrolyse de matières organiques comme la cellulose ou le papier produit aussi de petites quantités d'HAP. Ces derniers se retrouvent en concentration beaucoup plus élevée dans le courant secondaire (CS) que dans le courant primaire (CP) (CS/CP= 2.7 pour le benz(a) anthracène (12)).

Les HAP sont connus comme étant génotoxiques après activation métabolique par les monooxygénases à cytochrome P450 (telles les AHH) et transformés en époxydes très réactifs vis-à-vis de l'ADN (60).

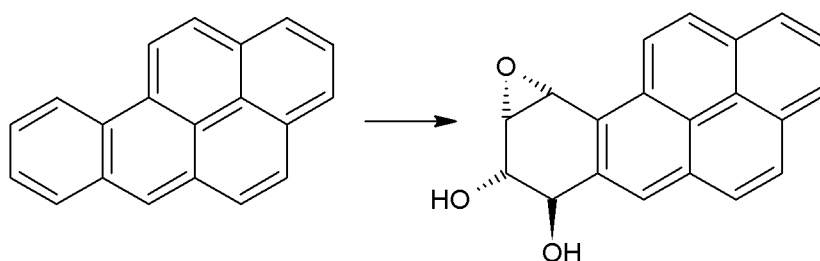
L'activité du système hydrocarbure- hydroxylase est variable selon les individus (voir plus loin), cette activité est génétiquement déterminée. Ce système est inductible, activé par contact avec le substrat. Le mécanisme n'est pas connu mais le catabolisme des hydrocarbures par ce système enzymatique pourrait conduire à la formation de composés intermédiaires (époxydes en particulier), de

pouvoir carcinogène important. La fumée de tabac est par ailleurs riche en produits divers dont les caractères de cofacteurs de la carcinogénèse ont été démontrés expérimentalement (23).

Les HAP seraient aussi carcinogènes à cause de leur oxydation en un dérivé électrophile qui peut attaquer et se fixer à l'ADN avec apparition de radicaux. La promotion implique certainement la plupart de la production de hauts niveaux de radicaux libres oxygénés endogènes comme l'anion superoxyde. Une fois la tumeur établie, la progression peut être contrôlée par des facteurs génétiques qui probablement impliquent seulement de façon minime la réaction pathologique des radicaux (61).

- Exemple du benzo(a) pyrène

Le benzo(a)pyrène est un HAP puissamment cancérigène. La métabolisation du benzo(a)pyrène se fait par prise en charge de ce composé par des oxydases à fonction mixte, présentes dans le réticulum endoplasmique ce qui aboutit à un composé di-hydroxylé possédant un pont époxyde.



Benzo(a)pyrène

Alors que les cancérigènes primaires sont très variés quant à leur réactivité chimique, au point qu'aucune règle ne peut permettre de prévoir la cancérigénicité d'une molécule donnée, les cancérigènes ultimes présentent tous une propriété chimique commune à savoir leur caractère électrophile, ou leur affinité pour les régions riches en électrons des macromolécules biologiques. Les molécules (ADN, ARN, protéines) possèdent souvent de telles régions riches en électrons, donc nucléophiles. L'interaction d'un composé électrophile sur une région nucléophile

aboutira à la formation d'une liaison covalente entre le cancérogène ultime et la macromolécule.

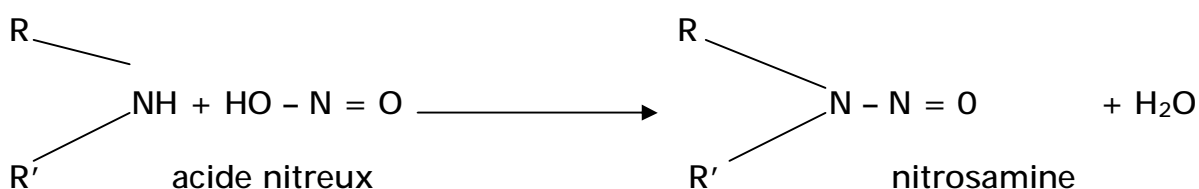
Les équipements enzymatiques nécessaires à la conversion d'un cancérogène primaire en un cancérogène ultime électrophile sont très variés selon le composé. Par exemple, certains de ces équipements se trouvent uniquement dans le foie, d'autres uniquement dans le rein : il existe donc une spécificité d'organes de certains cancérogènes.

Il faut néanmoins préciser que certains composés organiques ne requièrent aucune métabolisation pour être cancérogènes (moutarde à l'azote qui est électrophile). Ce dérivé conduit essentiellement à un adduit sur le N₂ aminé de la guanine (62).

Une étude récente dans laquelle il a été démontré que les HAP dans la fumée de cigarette pourraient moduler l'expression des marqueurs dont Twist EMT qui est considéré comme un promoteur de l'EMT (événement clé dans l'étape de l'invasion tumorale) (63 ; 64)

1-2 Les nitrosamines

Les nitrosamines sont à la fois des agents initiateurs et promoteurs. Elles sont responsables de 30 à 40% des tumeurs de vessie (65). Ce sont les cancérogènes les plus abondants de la fumée de cigarette (12). Les nitrosamines volatiles (diméthylnitrosamine, diéthylnitrosamine, dibutylnitrosamine, etc...) sont formées au cours de la combustion du tabac par réaction avec la créatine, des amines ou des protéines et les oxydes d'azote présents dans la phase gazeuse. Le monoxyde d'azote est oxydé lors de la combustion en acide nitreux (HNO₂) ; agent nitrosant qui réagit directement avec le groupe aminé.



Les quantités de nitrosamines formées dans ces conditions sont proportionnelles aux teneurs en nitrates (précurseurs des nitrites) des tabacs. Elles sont en quantité beaucoup plus importantes dans le courant secondaire que dans le courant primaire.

Différents types de nitrosamines sont identifiés dans la phase particulaire de la fumée de cigarettes = les nitrosamines non volatiles (N-nitrosodi-éthanolamine, 4-(méthyl-nitrosamino)-1 butanone (NNK) et les nitrosamines spécifiques du tabac comme la N-nitrosornicotine. Ce sont de puissants cancérrogènes chez les animaux. Elles sont classées cancérrogènes probables par le CIRC. Les nitrosamines spécifiques du tabac résultent de la nitrosation des alcaloïdes (nicotine...) présents dans le tabac. Leur concentration est liée au type de tabac et n'est en rien corrélée à la teneur en goudrons d'une cigarette (66 ; 13; 34). En fait, la nicotine et ses métabolites (cotinine, nornicotine, etc...) ne sont pas mutagènes (N-nitrosornicotine, etc...).

(26; 12; 27).

Les adduits nitrosamines spécifiques du tabac ont été trouvés à des taux plus hauts dans le sang de fumeurs comparés aux non fumeurs (59).

- Mécanisme de la carcinogénèse

Ce sont des agents alkylants qui doivent être activés par le système des monooxygénases microsomales afin de subir une alpha - hydroxylation (62) pour donner un carbocation très réactif.

1-3 Les amines aromatiques et aliphatiques

Les amines aromatiques sont à la fois initiateur et promoteur de carcinogénèse. Ce sont les amines aromatiques les plus en cause dans le cancer de vessie. Des études épidémiologiques ont suggéré que le type de tabac associé avec le plus haut risque de cancer de vessie (tabac séché à l'air) est aussi plus riche en arylamines, et que les fumeurs de ce type de tabac ont des taux plus élevés

d'adduits 4-ABP sur l'hémoglobine dans leur sang, quand on les compare aux fumeurs d'autres types de tabac.

Quelques arylamines, incluant le 4-ABP et la 2-naphtylamine, sont des carcinogènes humains potentiels.

Le N-(deoxyguanosin-8-yl-4-ABP) est l'un des adduits d'ADN principal dans les biopsies de cancer de vessie de sujets fumeurs (59).

En ce qui concerne les amines aromatiques volatiles (qui font partie de la phase gazeuse) de la fumée de tabac, elles réagissent avec les oxydes d'azote au cours de la combustion de la cigarette pour donner les N-nitrosamines correspondantes.

Pour les amines non volatiles, plus de 200 amines ont été identifiées dans la fumée de cigarettes. (12)

Ces amines aromatiques sont des procancérogènes qui doivent être activés par les monooxygénases à cytochrome p450 pour donner 1 dérivé N-hydroxylé, qui sera ensuite acétylé par une acétyltransférase et transformé en ion carbonium ou nitrénium, cancérogène ultime qui peut se fixer en N₂ ou C₈ de la guanine (67).

Les propriétés génotoxiques et cancérogènes des amines aromatiques présentes dans la phase particulaire sont bien établies. Le 2-amino naphtalène (=Beta-naphtylamine) et le 4-ABP sont organospécifiques et provoquent des cancers de vessie (18).

- Métabolisme des amines aromatiques

Elles sont absorbées par voie orale, conjuguées au niveau du foie (sulfo et glycurono-conjugaison). Après élimination par le rein, elles sont déconjuguées dans la vessie par des enzymes (béta glucuronidase, sulfatase). Donc les carcinogènes actifs sont au contact des cellules vésicales.

- influence du type de tabac sur la concentration en arylamines.

Quatre études cas-témoins dans différents pays méditerranéens ont rapporté des risques de cancer de vessie deux à trois fois plus hauts chez les fumeurs de tabac brun par rapport aux fumeurs de tabac blond (68). Il existe en fait une plus haute concentration d'arylamines dans le tabac brun. Le tabac brun semble agir à la fois sur le stade précoce et sur le stade tardif de cancérogénèse (68). Par contre, pour les fumeurs de tabac brun, après arrêt de plusieurs années de l'exposition, il n'était jamais retrouvé le niveau de base du risque. Au contraire, chez les fumeurs de tabac blond, au bout de plusieurs années d'arrêt, le risque de cancer de vessie redevenait égal à celui des non fumeurs. Cela suggère un effet à un stade précoce pour le tabac brun, peut être dû à la plus haute concentration d'amines aromatiques dans ce type de tabac, mais aussi à des taux sanguins plus élevés d'adduits de 4-ABP sur l'hémoglobine chez ces fumeurs.

1-4 Quelques précisions sur les arylacétamides et les arylamines

Pour la carcinogénèse de vessie, les N-hydroxyarylamines formées seraient les premiers initiateurs carcinogènes de vessie. En fait, la N-acétylation n'est pas nécessaire pour provoquer la carcinogénèse de la vessie par les arylamines.

Récemment, l'existence dans les urines de N-hydroxyarylamine N glucuronides a été prouvée ainsi que leur formation dans le foie en présence d'UDP-G-A-glucuronyltransférase et leur hydrolyse dans l'urine pour redonner les N-hydroxyarylamines libres. A cause de l'acidité de l'urine, les N-hydroxyarylamines perdent de l'eau pour former des ions électrophiles.

Les arylamines et arylacétamides carcinogènes représentent donc des agents arylants latents, sujets à la fois à des processus d'absorption physiologique, de distribution, d'excrétion, d'activation et de détoxication.

1-5 Agents carcinogènes divers présents dans la fumée de tabac

Les phénols, les acides carboxyliques et l'eau constituent 80% du poids de la phase particulaire, les alcaloïdes environ 5%.

1-5-1 les isoprénoides

Ce sont des composés liposolubles présents dans la phase particulaire. Ce sont les principaux responsables de l'arôme des tabacs et du "bouquet" de la fumée. Plusieurs centaines ont été identifiés, acycliques (solanésol, néophytadiène...) et cycliques (ionène, carotène...). Une partie d'entre eux (solanésol et ses esters) servent de précurseurs à la synthèse d'HAP pendant la pyrolyse du tabac.

1-5-2 les phytostérols

Ce sont des composés liposolubles présents dans la phase particulaire. Les plus abondants sont les stérols en C28 et C29 (stigmastérol, sistostérol, cholestérol, ergostérol...). Ils se retrouvent tels quels dans le courant primaire ou secondaire de la fumée. Les phytostérols servent aussi de précurseurs pour la synthèse d'HAP.

1-5-3 les amides, imides et lactames

De nombreux amides (formamide, acétamide, propionamides...), imides et lactames sont véhiculés par la fumée. De plus, les amides secondaires (comme la N-méthylformamide) pourraient se transformer en N-nitrosamides cancérigènes (agents alkylants), en présence d'oxydes d'azote, pendant la combustion du tabac ou "in vivo" (18 ; 12). Le mécanisme d'activation est semblable à celui des amines (N-hydroxylation puis esterification).

L'acétamide, bien que non mutagène par le test d'Ames, est probablement cancérigène chez l'homme (58).

1-5-4 Les dérivés aromatiques polycycliques hétéroazotés

Leur métabolisme toxifiant est semblable à celui des HAP. Ils subissent une oxydation par les monooxygénase à cytochrome p450 pour se transformer en époxydes très réactifs. La dibenzo (a/j) acridine et le dibenzo (c, g) carbazole sont

connus pour leur pouvoir génotoxique et sont probablement concérogènes pour l'homme.

1-5-5 Les dérivés nitrés

Ils sont transformés par des nitroréductases en dérivés N-hydroxylés, qui sont ensuite acétylés pour donner des agents alkylants.

Parmi les dérivés nitrés, l'o-nitrotoluène et le 2-nitropropane sont connus comme étant mutagènes chez les bactéries (69). Les nitroalcanes sont concérogènes pour les animaux de laboratoire et probablement pour l'homme. Ils sont cependant minoritaires dans la fumée de cigarettes et ne sont guère incriminés dans la concérogénèse qui lui est liée. La recherche d'HAP nitrés tels que le 1-nitronaphtalène, 1-nitropyrene, 6-nitrochrysène s'est révélée négative dans la fumée de cigarettes (17).

1-5-6 Les aldéhydes

Le formaldéhyde est mutagène chez les bactéries et probablement concérogène chez l'homme alors que l'acétaldéhyde, non mutagène dans le test d'Ames, est vraisemblablement concérogène (58).

- Parmi les dérivés phénoliques, l'hydroquinone est mutagène dans le test d'Ames, contrairement au phénol et aux catéchols (70). Leur pouvoir concérogène est douteux, tant chez l'animal que chez l'homme. La fumée de cigarettes renferme plus de deux cent phénols (phénol, o-crésol, éthylphénols, 1-naphtol...), des catéchols et des quinones (hydroquinone, naphtoquinone, anthraquinone...). Les phénols ont un rôle important dans la couleur des tabacs, leur oxydation entraîne l'apparition d'une couleur brune.

1-5-7 D'autres composés sont présents dans la fumée de cigarettes :

-Dans la phase gazeuse

Benzène, toluène, hydrazine, uréthane, chlorure de vinyle, nitroalcanes (2-nitropropane, 1-nitrométhane, 1-nitrobutane...) sont présents à l'état de traces.

-Dans la phase particulière

Polyphénols (composés liposolubles)

- Des traces de métaux et métalloïdes : plomb, nickel, chrome, cadmium, arsenic. Ce sont des composés insolubles.
- Des aldéhydes non volatils : benzaldéhyde, glycoaldéhyde..
- Des cétones : un certain nombre d'alkylméthylcétones (2-pentanone, 2-hexanone, 4-heptanone...) et des cétones cycliques (cyclopentanone, fluorénone...) (12).

-On trouve aussi :

- Des acides carboxyliques (12).
- Des lactones (12).
- Des composés inorganiques

Cadmium, plomb, des dérivés de l'arsenic trivalent et pentavalent, des dérivés du chrome ainsi que des radioéléments

- Du benzène leucémogène
- Des éthylcarbammates (hydrazine et uréthane), probablement cancérrogènes chez l'homme.
- Du chlorure de vinyle (responsable d'hépatocarcinomes).
- Du cadmium (cancers de prostate et poumons)
- Dérivés du nickel (cancers des sinus et des poumons).
- Du chrome (cancers des poumons).
- De l'arsenic (cancers de la vessie, des poumons, du foie, de la peau et des reins).
- Du polonium 210 : son rôle dans le cancer bronchique a été émis car le contenu du squelette en ^{210}Po d'un fumeur est le double de celui d'un non fumeur (71 ; 12).

1-6 Les substances cocancéroènes

Dans les fractions acide faible des condensats de fumée, se trouvent des substances à fort pouvoir cocancéroène, stimulant les mécanismes d'activation enzymatique, surtout des catéchols. Les fractions neutres de ces condensats renferment aussi des cancéroènes (pyrène, fluoranthène, méthylnaphtalène, méthylphénanthrène...).

L'activité des produits cancéroènes, dont les concentrations (en nanogramme ou microgramme) sont très faibles, serait renforcée par ces substances (12).

2 Radicaux libres de la fumée de tabac : leur place dans la carcinogénèse

Les radicaux libres sont quelquefois impliqués dans la phase d'initiation, ou dans l'activation oxydative d'un procarcinogène (comme le benzo(a)pyrène) en une forme carcinogène ou dans la fixation d'espèces carcinogènes sur l'ADN ou les deux. L'initiation de la carcinogénèse implique quelquefois les radicaux, la promotion implique toujours des radicaux libres au moins dans une certaine mesure. Par contre, ceux-ci n'interviendraient probablement pas dans la progression de la maladie. (61)

La contribution des aldéhydes et des radicaux oxygénés dans la cancéroénèse du tabac a été proposé (72).

Dans la phase particulaire, on rencontre des radicaux libres issus de complexes quinone/hydroquinone tandis que dans la phase gazeuse, ils sont générés par l'oxydation du monoxyde d'azote en dioxyde d'azote (12).

En conclusion sur ces radicaux libres, on peut dire que fumer est un stress oxydatif sévère, qui cause une inflammation dans les poumons. Les oxydants de la fumée de cigarettes, principalement des oxydes nitrés, réduisent les systèmes de défense antioxydants de l'organisme. Donc les fumeurs doivent ingérer deux ou

trois fois plus d'ascorbate que les non fumeurs pour atteindre le même niveau d'ascorbate dans le sang mais ils y parviennent rarement. Les hommes avec alimentation inadéquate ou qui fument peuvent endommager et leur ADN somatique et l'ADN de leur sperme. Quand le niveau d'ascorbate dans l'alimentation est insuffisant pour garder l'ascorbate séminal fluide à un niveau correct, les lésions oxydatives dans l'ADN du sperme sont accrues de 2.5 fois. La concentration inadéquate d'absorbate dans le plasma est plus commune parmi les hommes célibataires, les pauvres et les fumeurs (73).

3-Urine du fumeur

La mutagénicité urinaire est un bon indicateur de l'exposition à la fumée de tabac, en dépit de son manque de spécificité. En effet, elle peut être influencée par des facteurs exogènes (alimentation, environnement).

Les tests d'Ames constitue, actuellement l'un des moyens biologiques le plus facile et rapide pour évaluer l'exposition à des agents génotoxiques, dûe soit à l'exposition active, ou soit à d'autres expositions chimiques de l'environnement professionnel (74).

Les capacités génotoxiques des urines de fumeurs ne sont révélées qu'après activation métabolique par un mélange enzymatique microsomal, montrant ainsi le caractère promutagène de ces substances (75-78).

Kado et coll (1985) (79) utilisant une version extrêmement sensible du test d'Ames ont montré que le pic de génotoxicité urinaire d'un fumeur occasionnel, consommant une seule cigarette, apparaît 4 à 5 heures après le début de l'exposition et décroît vers la valeur de départ en douze heures environ. Le pic de génotoxicité urinaire des gros fumeurs intervient également 4 à 5 heures après la reprise de la consommation tabagique. En cas d'abstinence, elle décroît vers les valeurs rencontrées chez les fumeurs occasionnels en 18 heures environ (80).

La plupart des composés inhalés, issus de la combustion du tabac, doivent se retrouver sous forme native ou sous forme métabolisée dans les urines de fumeurs.

La mutagénicité des urines de fumeurs dépendrait des habitudes de fumer (fréquence et volume des bouffées, modèles d'inhalation et temps de rétention de la fumée) et une grande corrélation est observée entre la promutagénicité urinaire, la consommation journalière de cigarettes et le type de tabac (74). L'absence de mutagènes urinaires chez les sujets chiquant ou utilisant du tabac à priser a été démontrée, bien que de fortes quantités de nicotine et cotinine aient été trouvées dans l'urine de tels sujets (81).

Les promutagènes de la fumée de tabac qui pourraient être responsables de la mutagénicité urinaire sont principalement les amines aromatiques (2 amino-naphtalène, 4-ABP), les nitrosamines (diméthylnitrosamine, N-nitrosopipéridine, nitrosonornicotine) spécifiques du tabac, les HAP (benzo(a) pyrène, benz(a) anthracène...) et les dérivés aromatiques polycycliques hétéroazotés (dibenzo(a,j) acridine...).

Toutes ces substances agissent sur l'ADN par décalage du cadre de lecture, par des changements de conformation, principalement classiques et partiellement complexes, associées à des mutations de substitution de bases adjacentes (74).

En fait, en résumé, la génotoxicité urinaire est due à des agents promutagènes agissant principalement par décalage du cadre de lecture (82).

3-1 Mutagénèse et habitudes de fumer

3-1-1 Consommation journalière

Indépendamment du type de tabac et du taux de goudron, il existe une haute corrélation entre la mutagénicité des extraits urinaires et la consommation journalière de cigarettes. La génotoxicité urinaire apparaît comme une fonction exponentielle de la consommation de cigarettes.

Ce qui a déjà été rapporté par certains auteurs, mais controversé par d'autres. Ces derniers avancent le rôle joué par le potentiel génétique, les habitudes de fumer ou des facteurs environnementaux. (74)

3-1-2 Taux de goudron de cigarettes

Aucune corrélation n'a été observée entre la puissance génotoxique de l'urine du fumeur et le taux de goudron, toutefois le goudron est plus fortement impliqué dans le risque de carcinogénèse, ceci étant dû aux produits de combustion comme les HAP. De toute façon, les taux de goudron indiqués sur les paquets de cigarette ne reflètent pas les quantités absorbées effectivement. Les quantités dépendent de la profondeur de l'inhalation de fumée. (74)

3-1-3 Type de tabac

Après ajustement de la consommation journalière et du taux de goudron, l'urine de fumeurs de tabacs bruns est plus mutagène que celle de fumeurs de tabacs blonds.

D'autres auteurs avaient déjà confirmé cela. Pour la même quantité fumée, les fumeurs de tabac brun avaient des taux d'adduits de 4-ABP sur l'hémoglobine qui étaient 1,5 fois plus élevés, et ils excrétaient 1,8 fois plus de taux de mutagènes urinaires que les fumeurs de tabac blond. Les cigarettes brunes, préparées principalement à partir de tabacs séchés à l'air libre ("air-cured") contiennent plus de nitrosamines mutagènes que les cigarettes blondes constituées surtout de tabac blond séché à l'air chaud ("flue-cured") (12).

Le risque de cancer de vessie est deux à trois fois plus élevé chez les fumeurs de tabac brun que chez les fumeurs de tabac blond. Les urines de fumeurs de tabac brun sont beaucoup plus mutagènes que celles des fumeurs de tabac blond. Cette différence s'accroît avec l'augmentation de la consommation de cigarettes.

3-1-4 Génotoxicité urinaire et indice urinaire de cotinine

La génotoxicité urinaire est corrélée de façon significative à l'indice urinaire de cotinine, elle apparaît comme une fonction exponentielle de l'indice urinaire de cotinine.

De plus, l'indice urinaire de cotinine, qui témoigne de l'élimination urinaire de la nicotine et de ses métabolites pyridiniques, est très fortement corrélé à la consommation de cigarettes.

3-1-5 Mutagénèse urinaire et tabac "full" ou "light"

Pour Tuomisto et coll, 1986 (83), il n'y aurait pas de différence entre la mutagénicité urinaire de fumeurs de cigarettes "full" ou "extra-light".

Pour d'autres, (84), une mutagénicité plus forte a été observée dans les urines de fumeurs de cigarettes "light" ou "extra-light" par rapport à celle des fumeurs de cigarettes "full". Donc les goudrons ne peuvent pas jouer un rôle majeur dans la cancérogénèse du tabac. L'augmentation de la mutagénicité urinaire observée chez les fumeurs de cigarettes "light" ou "extra-light" est due à un phénomène de compensation, qui entraîne cette catégorie de fumeurs à inhaler plus profondément la fumée de tabac, afin de maintenir une certaine concentration sanguine de nicotine. Par contre, il faut considérer ces résultats avec une extrême prudence car ils s'appuient sur l'étude de trois sujets seulement et ne tiennent absolument pas compte d'éventuelles variations inter-individuelles. Malgré cela, les auteurs généralisent leurs résultats à l'ensemble des fumeurs.

3-2 Devenir des promutagènes urinaires dans l'organisme

3-2-1 Dérivés conjugués

On trouve dans les urines de fumeur des dérivés glucurono et sulfoconjugués révélés par l'utilisation de deux enzymes de déconjugaison = la bêta-glucuronidase et l'arylsulfatase.

- la bêta-glucuronidase a une activité cytotoxique intense consécutive à la libération de substances déconjugées. D'où la présence de produits génotoxiques glucuroconjugés dans l'urine de fumeur mis en évidence par l'utilisation de bêta-glucuronidase.

- L'arylsulfatase

L'hydrolyse des substances sulfoconjugées libère des mutagènes apparemment peu cytotoxiques, comparés aux produits résultant d'une déconjugaison par la bêta-glucuronidase.

L'action de l'arylsulfatase sur l'urine de fumeur permet de mettre en évidence la présence, dans l'urine non concentrée et dans les extraits acétoniques, de composés sulfoconjugés non ou moins mutagènes, qui après hydrolyse se révèlent plus mutagènes et peu cytotoxiques.

Il faut souligner que la bêta-glucuronidase et l'arylsulfatase existent de façon naturelle dans l'organisme humain. Les enzymes peuvent hydrolyser certains composés conjugués et rendre obsolètes des phénomènes de détoxification. La substance détoxifiée sous forme conjuguée ne peut plus être considérée comme une entité définitive, puisqu'elle peut subir une hydrolyse. C'est le cas de certaines amines aromatiques glucuroconjugées (comme la bêta-naphtylamine) qui sont libérées par des bêta-glucuronidases dans la vessie ; réaction qui permet d'exercer une action mutagène in situ.

3-2-2 Dérivés aromatiques aminés

- Sous forme libre

Les substances aromaminées sont nombreuses dans les urines de fumeurs.

(76)

- Sous forme glucuroconjugée

La réaction de déconjugaison par bêta-glucuronidase libère des dérivés aromatiques aminés mutagènes et non toxiques.

- Sous forme sulfoconjuguée

On trouve des dérivés aromatiques aminés sous forme sulfoconjuguée.

3-2-3 Dérivés aromatiques nitrés

On n'observe pas de dérivés nitrés dans l'urine.

3-3 Marqueurs urinaires de la présence d'HAP, de nitrosamines, d'amines aromatiques dans la fumée de cigarettes

Les mutagènes métabolisés qui apparaissent dans l'urine des fumeurs sont contenus dans la phase particulaire de la fumée de tabac, principalement. Ils ont des cinétiques d'excrétion rapide, très similaires à celles de l'alimentation, qui sont des pyrolysats de protéines et polypeptides. Les métabolites de ces derniers apparaissent dans l'urine après ingestion de nourriture frite, grillée ou passée au barbecue (81)

3-3-1 L'1-hydroxypyrrène glucuronide urinaire est un marqueur urinaire de l'exposition aux HAP et les adduits de 4-ABP de l'hémoglobine sont des marqueurs urinaires de l'exposition aux amines aromatiques. Ces deux marqueurs sont associés aux habitudes de fumer, mais seuls les adduits de 4-ABP sont associés avec la consommation de tabac brun (85).

3-3-2 l'adduit de 4-ABP sur l'ADN des cellules humaines de vessie exfoliées est un adduit majeur. Il existe une association entre les habitudes de fumer (quantité et type de tabac) et les niveaux, à la fois d'adduits d'ADN et des adduits d'hémoglobine formés par les amines aromatiques (59).

3-3-3 Des études incluant un nombre important de sujets ont montré la corrélation étroite entre les concentrations urinaires de nicotine et cotinine ou entre le nombre de cigarettes fumées par jour et les niveaux sanguins de carboxyhémoglobine et l'activité mutagène dans l'urine.

En général, les valeurs de nicotine et de ses métabolites dans l'urine de fumeurs sont de deux à dix huit fois plus hautes que les valeurs de cotinine, ce qui rend compte en moyenne de seulement environ 15% de métabolites de nicotine dans l'urine. Le métabolite le plus représentatif de nicotine dans l'urine (35%) a été identifié comme le trans-3'-hydroxycotinine alors que les quantités libres de nicotine sont de 10%. Dans l'étude de Granella et coll, 1996 (81), la corrélation entre l'activité mutagène urinaire et les niveaux de cotinine étaient confirmées mais les niveaux de nicotine et métabolites étaient mieux corrélés à la mutagénicité urinaire que la cotinine. La demi-vie de l'excrétion urinaire de cotinine est estimée à 32,7 heures et diminue en 25-35 heures, cela dépend du nombre de cigarettes fumées. Les cinétiques d'excrétion des mutagènes de la fumée de tabac sont rapides. La cotinine urinaire est un bon marqueur pour l'estimation de l'exposition chronique active à la fumée de tabac, mais selon Granella et coll, 1996 (81), la mesure quantitative de la nicotine et de ses métabolites dans l'urine est un indicateur de risque plus valable pour l'évaluation de l'exposition de l'épithélium urinaire aux agents génotoxiques de la fumée de tabac.

3-3-4 Des adduits de 3-méthyladénine et de 7-méthylguanine ont également été trouvés dans l'urine des fumeurs.

3-4 Rôle de l'angiogénèse dans la formation de marqueurs urinaires

- Il est de plus en plus admis que la croissance de la tumeur et la survenue sont angiogénèse dépendants. Le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF) est l'une des molécules angiogéniques spécifique qui stimule l'angiogénèse. Dans l'étude de Gravas et coll, 1997 (86), il est montré qu'il existe une relation entre bFGF urinaire et l'existence de cancer de vessie.
- Des études ont suggéré que le facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF Bêta 1) et ses récepteurs ont des fonctions de régulations importantes dans l'urothélium murin. Dans l'étude de Izadifar et coll, 1997 (87), il est montré

que fonctionnellement, TGF Béta 1 inhibait la prolifération des cellules urothéliales normales, mais stimulait leur migration durant les vingt quatre premières heures après le dommage. Au contraire, TGF Béta 1 affectait à peine la prolifération dans les cellules de TCC.

3-5 Les variations de potentialité génotoxique de l'urine sont aussi d'origine génétique

Dans les tissus humains, il existe une abondance plus ou moins grande d'enzymes de métabolisation, capables d'activer des HAP, des nitrosamines ou des hydroxylamines (cytochrome p450...) ou de détoxifier ces composés par des réactions de conjugaison (vu auparavant). Ces différences peuvent modifier la génotoxicité des urines de fumeurs.

De plus, les capacités métaboliques varient chez un même individu avec l'âge. Par exemple, l'activité des monooxygénases à cytochrome p450 diminue chez les personnes âgées.

3-6 Influence du comportement du fumeur

- L'alimentation a aussi un rôle dans la génotoxicité urinaire = l'alimentation peut apporter des quantités non négligeables (de l'ordre du microgramme (μg) d'HAP ou de nitrosamines (60).
- De plus, le volume de liquide ingéré par un individu modifie la diurèse et donc la concentration des mutagènes urinaires. La correction de la mutagénicité par la créatininurie, à défaut de l'expression de la mutagénicité par rapport au volume des urines de 24 heures, permet de limiter les variations liées aux modifications de la diurèse.
- Certains acides gras insaturés (en C16 à C24) inhibent la mutagénicité du benzo(a)pyrène, dans le test d'Ames (88).
- La vitamine C, la vitamine E et le glutathion inhibent la formation de nitrosamines et empêchent la formation de radicaux libres.

- La prise de médicaments (phénobarbital...) et les constituants de l'atmosphère ambiante (benzène, HAP divers,...) surtout en zone urbaine, modifient probablement l'expression de la génotoxicité urinaire.
- On peut remarquer qu'il existe des interactions synergiques ou antagonistes entre différents HAP. De faibles ou de fortes concentrations de benzo(e)pyrène augmentent ou diminuent respectivement la génotoxicité du benzo(a)pyrène.
- La présence d'HAP non mutagènes, comme par exemple l'anthracène, provoque une augmentation de la mutagénicité du benzo(a)pyrène (89).
- Les HAP et la nicotine, en induisant l'activité des monooxygénases à cytochrome p450, activent la transformation des HAP en carcinogènes ultimes, tandis que le monoxyde de carbone l'inhibe (90; 27).

Les thiocyanates et le formaldéhyde catalysent la formation de N-nitrosamines dans l'organisme (12).

3-7 Un marqueur récent a été mis en évidence pour évaluer le risque génotoxique ; le micronucléus ou micronoyau

La fréquence de micronoyau fournit un indicateur simple, valable pour évaluer le dommage génotoxique dans les tissus humains qui sont exposés aux carcinogènes et desquels les carcinomes humains se développent. L'étude de Burgaz et coll, 1995 (91), rapporte une augmentation de 2,9 fois de présence de micronoyau pour les fumeurs comparés aux non fumeurs. Cela va dans le même sens que les autres études sur le sujet. La fréquence de micronoyaux augmente, mais de façon non significative, avec le nombre de cigarettes fumées. Le manque de significativité peut être en partie dû à un nombre insuffisant d'individus étudiés et peut-être aussi à une mauvaise classification des fumeurs.

3-8 Les thioéthers sont aussi un marqueur récent

(91)

La détermination de niveaux urinaires de thioéthers a été suggérée comme façon de cribler l'exposition à des comportements génotoxiques avec potentiels toxiques non connus. L'étude de Burgaz et coll, rapporte des excrétions de thioéthers urinaires plus élevées pour les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Chez les fumeurs, les niveaux de thioéthers urinaires augmentent avec le nombre de cigarettes fumées, ce qui concorde avec les précédentes études sur le sujet.

Les données suggèrent que les fumeurs sont exposés à des composés électrophiles, incluant pour la plupart des génotoxines, qui subissent une détoxification par le glutathion -S-transférase. La fumée de cigarettes contient de nombreux carcinogènes, la plupart de ceux-ci sont carcinogènes via des intermédiaires électrophiles.

3-9 Perspectives

Des relations entre différents biomarqueurs tabagiques et des variables caractéristiques de la consommation et des habitudes tabagiques (consommation quotidienne, teneur en nicotine ou en goudron par cigarette...) pourraient être établies en ajustant ces résultats sur d'autres variables (âge, sexe, régime alimentaire...) influant sur ces biomarqueurs.

D'autre part, la détermination de la génotoxicité urinaire et de l'indice urinaire de cotinine à partir d'urines de 24 heures refléterait l'élimination quotidienne des biomarqueurs du tabagisme et minimiserait les biais liés aux différences de clairance des mutagènes chez les individus. De plus, l'utilisation de telles urines supprimerait la dépendance aux fluctuations circadiennes de la consommation de cigarettes, et, à un niveau moindre, de la diurèse.

En dépit de nombreux problèmes qu'elle soulève, la recherche des mutagènes dans l'urine constitue à ce jour, un des moyens les plus faciles et rapides d'identifier

globalement une exposition à des agents génotoxiques (tabac, environnement professionnel, etc...). Cependant, ce test biogénotoxicologique réalisé chez des fumeurs ne permet ni d'identifier la nature des génotoxiques en cause, ni les processus dans le(s)quel(s) ils interviennent (initiation, promotion...). Il serait intéressant de pouvoir réaliser une étude (bio) analytique des urines de fumeur, en associant différents bioessais de mutagénèse in vitro ou in vivo (test des micronoyaux, test d'aberrations chromosomiques...) et une analyse physico chimique (chromatographie, spectrométrie de masse...) des fractions reconnues bioactives.

Ces études permettraient non seulement de définir le risque génotoxique lié à la consommation de tabac, mais aussi d'identifier les responsabilités de ce risque et d'orienter la recherche sur de nouvelles cigarettes qui pourraient être "moins dangereuses" pour le plus grand plaisir des fumeurs et des non fumeurs.

De plus, les travailleurs fumeurs exposés à d'autres agents mutagènes pourraient être suivis pour la mutagénicité urinaire causée professionnellement, contrôlant au moins partiellement par les niveaux de nicotine et de ses métabolites dans l'urine la présence de composés génotoxiques dûs aux habitudes de fumer (81).

4-Influence du tabac sur la génétique

La variation inter-individuelle des risques s'explique par une abondance plus ou moins grande, au niveau des différents tissus, d'enzymes de métabolisation (cytochrome p450 monooxygénases...) capables d'activer certains carcinogènes ou de les détoxifier (par glucuroconjugaison, conjugaison mercapturique (92).

Par exemple, chez les fumeurs, il a été observé une plus forte activité des UDP-glucuronyl-transférases et hydrocarbures hydroxylases par rapport aux non fumeurs.

Il est admis de façon universelle qu'il existe une importante variabilité inter-individuelle d'origine génétique de l'induction enzymatique.

Il a été vu (93 ; 94) que la capacité des urines de fumeurs à former des nitrosamines à partir des amines, nitrates et nitrites absorbés via la fumée de cigarettes et l'alimentation, est plus grande que celle des non fumeurs. Ils sont donc par conséquent plus exposés que ces derniers à ce type de cancérogènes néoformés dont les effets s'ajoutent à ceux des nitrosamines déjà présentes dans la fumée de tabac (18).

D'autre part, même si le cancérogène ultime a pu se fixer sur des zones critiques de l'ADN et initier un phénomène de cancérisation, les cellules humaines sont dotées de systèmes de réparation post répllicative, réparation par excision-resynthèse et réparation SOS. Pour que la réparation soit efficace, il faut que les lésions soient reconnues et qu'elles surviennent suffisamment tôt au cours du cycle cellulaire pour laisser le temps d'agir aux enzymes de réparation (62).

Cependant, les capacités de réparation de l'ADN peuvent varier en fonction :

- des facteurs génétiques
- des interactions avec les protéines chromosomiques
- de l'environnement
- de l'état de différenciation cellulaire

4-1 La protéine p53

Le gène suppresseur de tumeurs p53 est localisé sur le chromosome humain 17 p 131. Il code une protéine phosphorylée nucléaire de 53 kDa, qui exerce une régulation transcriptionnelle sur le cycle cellulaire en contrôlant la transition G1/S (95).

P53 est altéré dans plus de 50% des tumeurs.

Exposition à des agents environnementaux, mutations dans p53 et cancer en résultant(96)

Exposition	Type de cancer	Mutations de p53
Aflatoxine Diététique	Carcinome hépatocellulaire (foie)	Transversions G → T ou G → C Particulièrement au codon 249
Irradiation UV	Carcinomes à cellules squameuses et basales (peau)	Substitution C → T aux sites dipyrimidine
Fumée de tabac	Cancer du poumon	Transversions G : C en T : A particulièrement aux codons 157, 248, 273
	Cancer de vessie	Transversions G : C en C : G, fréquence de mutation plus que doublée
Chlorure de vinyle	Angiosarcome (Foie)	Transversions A : T en T : A, anti-corps anti p53 dans le sérum

La protéine p53 est considérée comme une cible commune pour les agents carcinogènes, et les mutations de ce gène sont rapportées être les plus fréquentes anomalies nucléaires dans le cancer humain (97).

Les niveaux de p53 augmentent en réponse au dommage d'ADN, arrêtent le cycle cellulaire en phase G1 et permettent le temps pour la réparation de l'ADN.

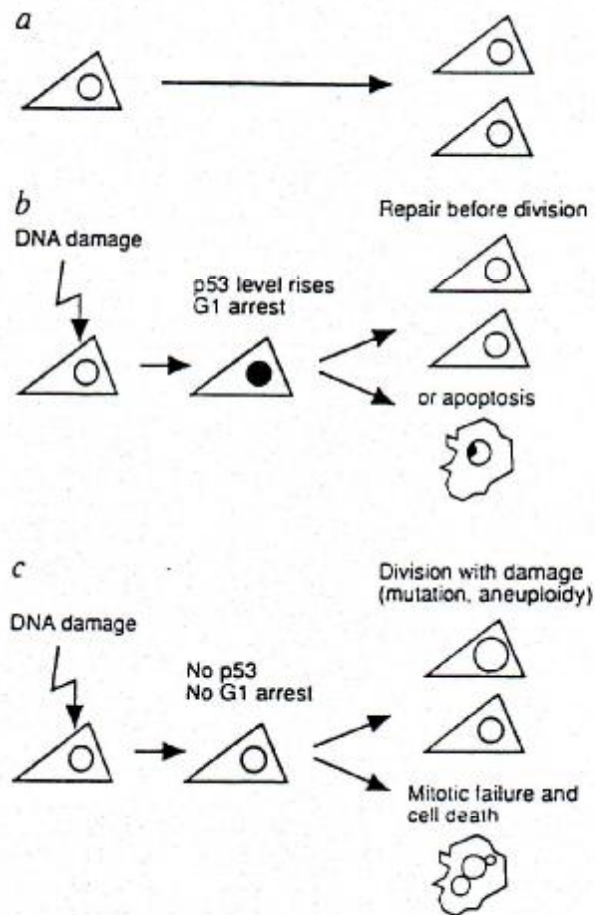
Figure N° 6 : Mécanismes d'action de la protéine p53 (98)

Comparés aux protéines de type sauvage, la plupart des produits mutants p53 ont une demi-vie prolongée (4 à 20 fois plus longue). P53 est un bon marqueur puisque les altérations de ce gène suppresseur de tumeur semblent être impliquées dans le chemin de la majorité des cancers (95).

Des rapports récents ont révélé que les mutations p53 apparaissent communément dans les carcinomes de vessie. Il a été rapporté que la surexpression

Figure N° 6

Mécanisme d'action de la protéine p53



Thèse de Serge Mollier, 1996

nucléaire p53 corrèle bien avec la perte d'hétérozygotie dans le cancer de vessie et est associée avec un haut risque de progression de la maladie, notamment dans les carcinomes de vessie T1. Pour les patients avec un cancer de vessie superficiel, une corrélation entre la surexpression p53 et le comportement invasif de la tumeur avec une issue clinique peu favorable a été proposée. La surexpression nucléaire p53 apparaît avec une haute fréquence dans les tumeurs de vessie T1. p53 est un facteur pronostic indépendant et important pour la récurrence de la maladie et la progression (95).

Dans l'étude de Kannio et coll, 1996 (99), les mutations de p53 apparaissent également communes dans le cancer de vessie de bas grade et de haut grade mais la prévalence de mutations p53 était plus élevée dans les tumeurs de stade T3- T4 avec un OR de 3-5.

Relation avec la fumée de cigarettes

La mutation du gène p53 peut être un évènement précoce dans la carcinogénèse de vessie induite par la fumée de cigarettes, et si un phénotype agressif est associé, p53 peut être un important outil pronostic (100).

- § Dans les études (95 ; 99) effectuées sur la prévalence de mutation p53 chez les fumeurs, on observait une prévalence augmentée chez ces derniers.
- § Dans les études effectuées, on observe une association significative entre le nombre de cigarettes fumées/jour et la surexpression nucléaire de p53.

4-2 L'enzyme N-acétyltransférase

Quelques amines en relation avec la fumée de cigarette sont détoxifiées par le système de l'enzyme N-acétyltransférase dans le foie, les gènes appropriés déterminent si un individu est un acétylateur lent ou rapide.

La N-acétylation est une voie de détoxification compétitive pour beaucoup d'arylamines. Les acétylateurs lents pourraient être incapables de détoxifier ces

amines rapidement et donc augmentent le risque de cancer urothélial. (101 ; 102 ; 59 ; 103).

Deux isoenzymes de NAT (NAT1 et NAT2) ont été identifiées, et catalysent à la fois la N-acétylation des arylamines carcinogènes. Les allèles différents NAT2 représentent le polymorphisme classique de la N-acétyltransférase et chaque allèle est associé soit avec l'acétylation lente ou rapide.

Figure N°7 : Disposition des phénotypes acétylateurs rapides et lents NAT2 parmi les groupes de patients (104).

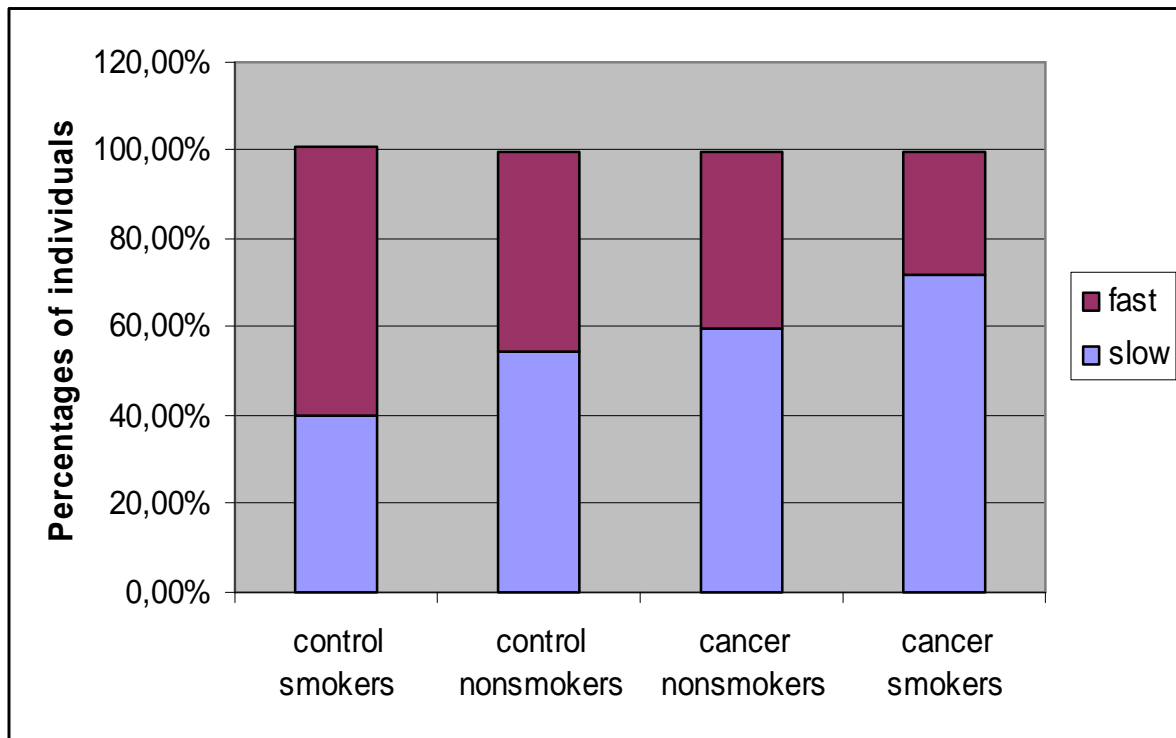
La proportion d'acétylateurs lents est plus élevée parmi les patients avec cancer de vessie avec exposition directe à la fumée de cigarettes que dans la population témoin non maligne qui fume aussi des cigarettes ($p < 0,001$). Aucun allèle lent en particulier ne semble impliqué plus fortement dans le développement de cancer de vessie que les autres.

On peut souligner que la localisation chromosomique à la fois de NAT1 et NAT2 se fait sur le chromosome 8p21.3 – 23.1, une région qui est délétée dans certaines tumeurs invasives de vessie (104).

Dans l'étude de Brockmöller et coll, 1996 (105), les odds ratio des mutants homozygotes de NAT2 comme facteurs de risque de cancer de vessie ont été étudiés, ceci par rapport à la fumée de cigarettes et du risque professionnel

Figure N° 7

Distribution des phénotypes acétylateurs rapides et lents NAT2 parmi les groupes patients
(Risch et coll, 1995)



Distribution of fast and slow NAT2 acetylator phenotypes amongst patient groups. All individuals with one or two fast alleles are fast acetylator

The percentages in each category are illustrated. The total number of non-malignant control cigarette smokers is 28 whilst there are 11 control non smokers. There are 37 non-smoking bladder cancer patients and 141 are cigarette smokers with bladder cancer. Cigarette smoking controls vs cigarette smoking bladder cancer patients : χ^2 slow vs fast = 10.93. 1 d.f., $P < 0.001$.

	Pas de risque précédent au niveau professionnel	Risques professionnels précédents
Non fumeur	1,0 (0,5 – 1,8) ^(a)	0,3 (0,1 – 1,2)
Fumeurs (> 1-50 p.a)	1,1 (0,7 – 1,7)	2,5 1,2 – 5,4)
Fumeurs (> 50 p.a)	2,9 (1,1 – 7,5)	1,7 (0,6 – 5,5)

(a): Les intervalles de confiance et OR ont été donnés entre parenthèse.

Quand le facteur fumée de cigarettes intervient, OR moyen est toujours supérieur à 1 et lorsque la consommation de cigarettes augmente, l'OR va dans le même sens. Par contre, pour la variable "risques professionnels", les résultats sont plus difficiles à interpréter.

4-3 L'enzyme glutathion – S- transférase

Il existerait un effet protecteur de GSTM1 dans le cancer de vessie.

GSTM1 fait partie d'une famille d'enzymes qui détoxifient les entités réactives chimiques en promouvant leur conjugaison au glutathion. Les métabolites de nombreux constituants de la fumée de cigarettes, incluant les HAP, les arylamines et les nitrosamines, sont des substrats potentiels pour GSTM1.

Le polymorphisme de glutathion –S- transférase GST a montré être associé au risque de cancer de vessie (59).

Récemment, de nombreuses études cas-témoins de cancer de vessie conduites aux US et en Europe de l'Ouest, ont rapporté un excès de génotype nul homozygote GSTM1 parmi les cas par rapport aux témoins, bien qu'aucune autre étude cas-témoin n'ait confirmé l'association.

L'impact de GSTM1 dans le cancer de vessie est en faveur du rôle des HAP et d'autres substances dans le cancer de vessie (105).

Donc les personnes qui ont de basses activités enzymatiques peuvent produire des métabolites capables d'endommager l'ADN.

Dans l'étude de Lafuente et coll, 1996 (106), sur des patients égyptiens, les associations entre les habitudes de fumer, le phénotype GSTM1 et le risque de SCC étaient évidentes, indiquant que les fumeurs avec déficience métabolique avaient 4,8 fois plus de risques de développer ces cancers.

De plus, dans le SCC de vessie, la coïncidence des génotoxines parasites, des toxiques du tabac, d'un âge plus avancé (comme un facteur non spécifique) et une augmentation dans la capacité oxydative causée par *Schistosoma* peut favoriser le développement de néoplasmes. Enfin, de hauts taux de mutation du gène p53, qui sont fréquents chez les individus GSTM1 négatifs, ont récemment été rapportés dans le SCC de vessie, qui peut être relié à la fumée de cigarettes et au Schistosome (106).

4-4 L'activité myéloperoxydase

(107)

Les leucocytes polynucléaires produisent des quantités mesurables de superoxyde O_2^- , de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et un radical hydroxyle

(-OH), suivant l'activation de leur métabolisme redox. De plus, l'utilisation de H_2O_2 par la myéloperoxydase (MPO) des leucocytes polynucléaires conduit à la formation d'acide hypochloreux et d'un oxydant O_2^- comme agent réactif. Les espèces réactives de l'oxygène sont directement mutagènes, un effet médié à travers la formation de bases oxydées de l'ADN et elles sont donc capables de médier l'activation des carcinogènes.

Il existe un nombre de peroxydases, incluant la myéloperoxydase des leucocytes polynucléaires, qui peuvent participer à toute cette activation

métabolique par cooxydation de procarcinogènes comme les carcinogènes de la fumée de tabac. L'effet des leucocytes polynucléaires peut être accompli par la réduction sélective des cellules tumorales par le système de la myéloperoxydase des neutrophiles.

On émet l'hypothèse que le mécanisme par lequel la fumée de cigarettes conduit à ces carcinogènes de vessie se fait par les intermédiaires métaboliques de la fumée, la plupart de ceux-ci sont des produits oxydés de l'activation métabolique des amines aromatiques et des HAP, qui sont toxiques pour le revêtement urothélial. De plus, la fumée de cigarettes contient des radicaux réactifs peroxydés, et active les leucocytes polynucléaires pour produire des radicaux libres de l'oxygène à travers la fraction C5 du complément. Donc le cancer urothélial peut être soit le résultat d'une détérioration de la capacité des leucocytes polynucléaires, soit le résultat d'une augmentation du métabolisme oxydatif de ces cellules (spécialement chez les fumeurs), ceci facilitant l'activation de chimiques oxygénés donc augmentant la toxicité de la fumée de tabac de l'épithélium urothélial.

En conclusion, on peut dire qu'il existe une augmentation des capacités génératrices d'oxygène associée au tabagisme mais sa signification biologique dans la carcinogénèse urothéliale reste à établir.

4-5 Adduit 4-aminobiphényl de l'ADN

Le 4-ABP, un carcinogène de vessie connu à la fois chez les humains et les animaux d'expérience, est activé métaboliquement en plusieurs intermédiaires électrophiles qui se lient de façon covalente à l'ADN (95).

Le 4-ABP suit une activation métabolique hépatique des N-hydroxylamines. La N-acétylation est un devenir métabolique alternatif à la N-hydroxylation. Les adduits d'ADN sont sensibles à la dose, à l'activation médiée par le cytochrome p450 et à la détoxification médiée par la N-acétyltransférase (107).

Différentes études ont montré que les niveaux moyens d'adduits de 3- et 4-ABP Hb étaient significativement plus hauts chez les fumeurs de cigarettes par rapport aux non fumeurs. Le niveau augmente avec un nombre augmenté de cigarettes fumées par jour. Chez les humains, les niveaux d'adduits d'ABP Hb sont fortement corrélés avec les niveaux d'adduits d'ADN dans les cellules urothéliales (103).

Il a de plus été prouvé que la concentration d'adduits d'ADN de 4-ABP présents dans les cellules épithéliales de vessie est significativement associée avec des niveaux d'adduits d'Hb (108).

Une relation dose-réponse a été observée auparavant entre les niveaux de 4-ABP-ADN et le nombre de cigarettes fumées/jour. Arrêter de fumer est associé à une forte diminution des niveaux d'adduits de 4-ABP-ADN. (95)

En conclusion, l'adduit d'Hb de 4-ABP est fortement associé à quatre facteurs de risques majeurs pour le cancer de vessie = la fumée de cigarettes, le type de tabac fumé, le phénotype acétylateur et le phénotype p450 1A2. Cela confirme le rôle étiologique majeur des amines aromatiques dans le cancer de vessie (108).

4-6 Activité des hydrocarbures-hydroxylases

La présence dans l'organisme d'HAP augmente l'activité des hydrocarbure - hydroxylases (benzopyrène - Hydroxylase, etc...) enzymes appartenant au système des monooxygénases des principaux tissus humains et animaux.

Le système des hydrocarbures - hydroxylases a une activité variable selon les individus, activité génétiquement déterminée. Ce système est inductible, activé par contact avec le substrat (23). L'induction enzymatique portant sur l'hydroxylase est due à un accroissement significatif du cytochrome p450 (90 ; 109). Le phénomène d'induction est susceptible de favoriser la transformation des HAP procancérogènes (ex = benzo(a)pyrène) en époxydes très réactifs responsables de mutagenicité et cytotoxicité.

Le tabagisme induit des taux élevés d'AHH (dix fois plus élevés que chez les non fumeurs) (23). La nicotine, comme les HAP, est inducteur enzymatique des réactions utilisant le cytochrome p450 (110 ; 19).

Le monoxyde de carbone provoque une inhibition du métabolisme de certaines substances, en inhibant le cytochrome p450 (27). Des études chez l'animal inhalant du CO ont mis en évidence une diminution d'activité de la benzopyrène hydroxylase hépatique allant jusqu'à 25%. Cet effet inhibiteur neutralise partiellement l'effet inducteur enzymatique des HAP et de la nicotine.

Le mécanisme final (carcinogène proximal) n'est pas connu mais le catabolisme des hydrocarbures par le système enzymatique pourrait conduire à la formation de composés intermédiaires (époxydes en particulier) dont le pouvoir carcinogène serait important (23).

4-7 Instabilité microsatellite de l'ADN

(111)

Quelques composants de la fumée de tabac, en particulier les N-nitrosamines et les HAP peuvent induire des anomalies de l'ADN caractéristiques in vitro. Le mécanisme par lequel les carcinogènes chimiques et leurs métabolites, qui sont les carcinogènes ultimes de l'ADN, augmentent la probabilité d'erreur pendant la réplication de l'ADN a été bien établie. Pour le carcinome à cellules transitionnelles (=TCC) du tractus urinaire, une incidence augmentée d'altérations microsatellites chez les fumeurs (27,3%) a été remarquée par rapport aux non fumeurs (10%). Des milliers de marqueurs microsatellites peuvent être altérés dans le TCC du tractus urinaire. L'instabilité microsatellite est rare dans les tumeurs urinaires superficielles mais plus commune dans les tumeurs invasives.

Les composants microsatellites constituent l'une des plus abondantes classes de familles d'ADN répétitif chez les humains :

4-8 Le cytochrome p450

L'activité polymorphe de l'enzyme du cytochrome p450 est due à la présence de plusieurs mutations dans le gène CYP 2D6, lequel est dominant mendélien.

Des rapports variés ont indiqué une association entre l'activité polymorphe CYP 2D6 et le cancer de vessie. Certains composés dérivés de la fumée de tabac peuvent agir comme substrats pour le produit du gène CYP 2D6. Bien que le mécanisme précis pour l'effet du polymorphisme CYP 2D6 soit incertain, les possibilités incluent l'activation de la nitrosamine spécifique du tabac NNK, ou le rôle récemment rapporté pour CYP 2D6 dans le métabolisme de la nicotine. (101 ; 112 ; 105 ; 113).

Landi et coll, 1996 (114), ont montré que l'activité du cytochrome p450 1A1 peut être en relation avec le risque de cancer de vessie à travers l'activation métabolique d'amines aromatiques, comme le 4-aminobiphényl, pour réactiver des intermédiaires qui peuvent former des adduits de 4-ABP sur l'ADN et l'hémoglobine.

Dans l'étude, les oxydants rapides montraient de plus hauts niveaux d'adduit ABP-Hb pour une petite quantité fumée. Pour des expositions plus élevées à la fumée, aucune différence majeure n'était trouvée dans les quantités d'adduits 4 ABP-Hb, ceci parmi les différentes combinaisons de phénotype CYP1A2.

4-9 Relation entre la glutathion -S-transférase M1 et le niveau d'adduit de 4-aminobiphényl sur l'hémoglobine

Dans l'étude Yu et coll, 1995 (103), en ne tenant compte ni de la race ni du niveau d'exposition à la fumée de cigarettes, les niveaux moyens d'adduits de 3 et 4 ABP hémoglobine étaient plus hauts chez les sujets possédant le profil à haut risque GSTM1 nul. De plus, le niveau moyen d'adduit de 4-ABP hémoglobine (ajusté par rapport à la race, à la fumée de cigarettes et au phénotype acétylateur) était significativement plus haut chez les sujets possédant le génotype GSTM1 nul versus GSTM1 non nul.

Par contre, la différence pour les niveaux moyens d'adduits 3-1BP hémoglobine était significativement mais de façon limite. Les résultats de cette étude suggèrent donc que GSTM1 est impliqué dans la détoxification de 3-et 4-ABP et peut contribuer à la variation raciale dans l'incidence du cancer de vessie chez les hommes blancs, noirs et asiatiques (à Los Angeles dans l'étude). L'hypothèse a été émise que les métabolites hydroxylamines dérivés de certaines arylamines qui étaient présentes dans la fumée de cigarettes, incluant 3-et 4-ABP, sont des substrats de GSTM1. Donc pour une partie du moins, l'augmentation du risque de cancer de vessie chez les individus possédant le génotype GSTM1 nul homozygote serait dû à la capacité réduite de détoxification de l'arylamine. Par contre, dans l'étude de Yu et coll, 1995 (103), l'hypothèse n'a pas été confirmée, car il n'a pas été montré que les métabolites ABP soient les substrats de GSTM1.

4-10 relation entre la glutathion -S-transférase M1, le niveau d'adduit de 4-aminobiphényl de l'hémoglobine et le profil d'acétylation

Tableau VIII : Geometric mean levels of 3- and 4-ABP hemoglobin adducts in nonsmokers and smokers by acetylator phenotype/GSTM1 genotype (103).

Tableau VIII

Geometric mean levels of 3- and 4-ABP hemoglobin adducts in nonsmokers and smokers by acetylator phenotype/GSTM1 genotype^a

Yu et coll, 1995 (103)

Acetylator phenotype/GSTM1 genotype	Mean level (pg/g Hb)	95% confidence interval
4-ABP Hb adducts		
Smokers^b		
Slow/null	125.0	(86.4 - 180.8)
Slow/non-null or rapid/null	79.1	(62.6 - 99.9)
Rapid/non-null	60.7	(46.9 - 78.5)
Non smokers		
Slow//null	29.8	(22.0 - 40.3)
Slow/non-null or rapid/null	24.1	(19.4 - 29.9)
Rapid/non-null	19.6	(16.0 - 24.0)
3-ABP Hb adducts		
Smokers^b		
Slow/null	12.3	(7.0 - 21.1)
Slow/non-null or rapide/null	5.0	(3.4 - 7.3)
Rapid/non-null	2.9	(1.7 - 4.5)
Nonsmokers		
Slow/null	0.7	(0.5 - 1.1)
Slow/non-null or rapid/null	0.2	(0.1 - 0.4)
Rapid/non-null	0.1	(0.0 - 0.3)

^a with adjustment for race

^b Further adjusted for number of cigarettes smoked/day.

Dans l'étude de Yu et coll, 1995 (103), il a été constaté que les niveaux d'adduits de 3- et 4-ABP Hb étaient plus élevés chez les sujets possédant le profil à haut risque GSTM1/acétylateur et que le génotype GSTM1 et le phénotype acétylateur contribuent indépendamment aux différences dans les niveaux d'adduits ABP Hb.

La preuve que le phénotype de N-acétylation module de façon indépendante la concentration d'adduits de 4-aminobiphényl Hb a été rapportée par diverses études (115; 59 ; 103).

Le phénotype acétylateur lent génétiquement déterminé et l'exposition à la fumée de tabac seraient deux facteurs de risque indépendants, dans la survenue du cancer de vessie. Les adduits de 4-ABP Hb seraient dûs principalement à la fumée de cigarettes et ces derniers seraient plus ou moins désactivés selon le phénotype de N-acétylation.

4-11 Influence de la race sur la génétique

Yu et coll, 1995 (103), indiquent que les blancs ont une prévalence plus haute de profil à haut risque (acétylateur lent/GSTM1 nul), suivis par les noirs (15%) et les asiatiques (2,7%), ceci avec une différence statistiquement significative ($p=0,006$). Dans leur étude, les blancs étaient à moins de la moitié pour la prévalence du profil "protecteur" (c'est-à-dire acétylateur rapide, GSTM1 non nul) par rapport aux noirs et aux asiatiques (23 versus 57%, $p=0.0001$). La prévalence d'acétylateurs lents (phénotype à haut risque) était plus élevée (54%) parmi les blancs à haut risque de cancer de vessie et plus bas (14%) parmi les asiatiques avec un risque plus bas de cancer de vessie. Les hommes noirs pour qui le risque de cancer est intermédiaire par rapport aux deux autres groupes, montraient un taux intermédiaire d'acétylateurs lents (34%). Il existe donc une variation raciale dans l'incidence du cancer de vessie.

Yu et coll, notent aussi que les asiatiques, blancs, noirs possédant un phénotype acétylateur et un génotype GSTM1 identiques, avec des habitudes de fumer comparables pourraient être exposés à des niveaux variables de 3- et 4-ABP activés in vivo.

Cela suggérerait la présence d'un ou plusieurs enzymes supplémentaires métabolisant les arylamines, avec une variabilité suivant les races. Un tel candidat enzymatique pourrait être CYP1A2 mais cela reste à démontrer

IV-Tabac et cancer de vessie

1-Introduction

Le tabagisme est le facteur de risque environnemental majeur de cancer de vessie. Une association a été observée dans les études épidémiologiques accomplies depuis la fin des années 1950 (116), et la nature causale a été établie au cours des années 1980 (117; 118)

Un risque augmenté de cancer de vessie parmi les fumeurs a été annoncé dans les études accomplies en Asie, Nord et Amérique du Sud, Europe, Afrique et Océanie.

Dans une méta-analyse récente (52) des études publiées jusqu'à 2003, Gandini et al. estimaient un risque relatif général des cancers urologiques (essentiellement le cancer de vessie) pour les fumeurs actuels à 2.77 (intervalle de confiance(CI) de 95% 2.17, 3.54), basé sur 36 estimations de risque de 21 études. Le risque relatif correspondant pour les anciens fumeurs, basé sur 15 études, était de 1.72 (95% CI 1.46, 2.04). Et le risque relatif sommaire pour le tabagisme actuel était comparable chez les hommes et les femmes, dans des études de Cohorte et cas-témoins chez les noirs et les blancs. (Tableau IX)

Tableau IX : Meta-analysis of current tobacco smoking and risk of bladder cancer

(52)

Category	N risk estimates	RR	95% CI	P-value of test of interaction
Gender				
Men	9	2.80	2.01, 3.92	0.87
Women	14	2.73	1.82, 4.10	
Study design				
Cohort	5	2.05	1.19, 3.55	0.21
Case-control	15	3.00	2.26, 3.97	
Ethnic group				
White	7	3.39	1.23, 9.33	0.54
Black	2	2.34	0.35, 15.9	

RR = relative risk ; CI = confidence interval.

2-Epidémiologie du cancer de vessie

2-1 Incidence

Le cancer de vessie est le cancer le plus fréquent dans le monde entier, soit 3,2% de tous les cancers. En Europe, 36 500 décès dus au cancer de vessie se produisent chez les hommes et 13 000 chez les femmes. (119)

Il représente le 2^{ème} cancer urologique après celui de la prostate et le 4^{ème} parmi les autres cancers chez l'homme et occupe le 8^{ème} rang chez la femme (120).

La comparaison des taux d'incidence des tumeurs de vessie dans le monde rend évidente l'influence des facteurs environnementaux (121; 122; 123).

Dans les pays industrialisés, à l'exception du Japon, l'incidence est élevée ; elle l'est encore plus dans les villes que dans les campagnes (124).

Dans le monde entier, elles sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme à cause du tabagisme et des expositions professionnelles (124).

Leur incidence augmente avec l'âge et particulièrement après 60 ans (125).

Aux USA, environ 61.420 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2006 avec 44.690 homme et 16.730 femmes (122). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 à 70 ans. L'incidence des tumeurs de vessie est deux fois plus élevée dans la population blanche que dans la population noire (120), le sexe ratio y est de 3 à 4 (120).

En France, l'âge moyen est estimé à 69 ans dans la population masculine, il est un peu tardif chez les femmes. Mais, dans tous les groupes d'âge le taux masculin est supérieur au taux féminin réalisant un sexe ratio de 3.8 (126). Néanmoins, ce taux évolue au fur et à mesure que l'impact du tabagisme chez la femme se fait sentir. En rapportant ces chiffres à la population générale française on obtient une incidence nationale estimée à 16.5 pour 100 000 habitants pour les hommes et de 3.5 pour 100 000 habitants par an pour les femmes (126).

Au Maroc, le nombre des cas de tumeurs de vessie enregistrés par le service d'épidémiologie à l'Institut National d'Oncologie (INO) entre 1985 et 2002 a été estimé à 1087 représentant 67.3% des cancers de l'appareil urinaire (127).

2-2 Mortalité

Il existe d'importantes variations internationales concernant la mortalité liée au cancer de vessie en rapport avec les facteurs environnementaux qui sont largement impliqués dans la genèse de ce cancer (122).

Dans le monde, le taux de mortalité par âge liée au cancer de la vessie varie de 2 à 10 pour 100 000 habitants par an pour les hommes et 0.5 à 4 pour 100 000 habitants par an pour les femmes (128).

Aux USA, 74% des tumeurs de vessie diagnostiquées sont localisées avec une survie à 5 ans de 94%. La survie à 5 ans des cas avec métastases régionales et à distance est respectivement estimée à 46% et 6%. (129).

En France, les tumeurs de vessie représentent la 7^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 10^{ème} chez la femme (130). En effet elles sont

responsables de 3% de décès par cancer dont 75% chez l'homme (131). Ce taux croît avec l'âge en passant de 1/100 000 habitants à l'âge de 45 ans à 1/1000 à l'âge de 80 ans (131). Cependant, il y a une diminution de la mortalité chez l'homme qui reste relativement stable chez la femme grâce aux progrès dans la prise en charge (86).

Au Maroc, la survie à 5 ans en fonction du stade de la maladie varie de 90% pour le stade pTa à moins de 5% pour le stade pT4 (132).

3-Impact du tabagisme sur le cancer de vessie

L'épidémiologie a clairement établi la responsabilité du tabac dans le cancer de vessie.

Une étude (119) utilisant la base de données Medline de 1975 à 2007 a été réalisée pour des études de la littérature épidémiologique et médicale sur la relation tabagisme/cancer de vessie, a estimé que 50% des cancers de vessie sont dus au tabagisme. Cette corrélation est vraie aussi bien pour les carcinomes transitionnels que pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes (133 ; 134 ; 106 ; 135).

Aux USA, il est admis qu'il est responsable de presque 50% des tumeurs de vessie chez l'homme et 25% chez la femme (136).

Le tabagisme augmente le risque de cancer de vessie de deux à dix fois selon les études (137). A titre indicatif, la consommation d'un demi-paquet par jour double ce risque. Une consommation de deux paquets par jour le triple (130).

Le tabagisme doit être quantifié en paquet/année car ce risque est à la fois dose et durée dépendant. Il semble varier en fonction du type de tabac consommé (120; 119).

La période de latence est approximativement de 20 à 30 ans (138 ; 120).

La fumée de cigarette est non seulement le plus proéminent facteur de risque pour le développement du cancer de vessie, mais a aussi un effet sur le pronostic, les fumeurs ont plus de tumeurs récurrentes que les non fumeurs.

Bien que des corrélations positives entre les antécédents de fumeur et le stade et le grade de la tumeur ont été montrées dans des études (139), le grade histologique, le stade de la tumeur, le nombre, la taille ou l'agressivité métastatique des tumeurs dans les études de Raitanen et Tammela, 1995 (140), et de Raitanen et coll, 1995 (141), n'étaient pas influencés par le tabagisme donc n'ont pas expliqué le pronostic plus faible pour les fumeurs.

Fumer n'avait pas d'impact sur l'intervalle libre de maladie ou sur la récurrence. En effet, le pronostic était sensiblement meilleur si le patient ne fumait pas, 27% des non fumeurs et 40% des fumeurs étaient morts lors des dix premières années après le diagnostic ($p = 0.054$). Un risque relatif augmenté de décès était observé pour les fumeurs.

Il est suggéré dans cette étude que le plus haut taux de mortalité parmi les fumeurs peut être le résultat d'une résistance réduite à la maladie chez le patient plutôt qu'un risque carcinogène direct de la fumée de tabac, et cela est conforté par le fait que les fumeurs étaient en moyenne trois ans plus jeunes que les non fumeurs au moment du diagnostic. Il a été démontré que cela prenait douze à quinze ans pour les ex-fumeurs à perdre leur haut risque de contracter un cancer de vessie et les résultats de l'étude suggèrent aussi que la résistance diminuée de l'hôte persiste pour plus de dix ans, causant une mortalité cumulative du cancer (141).

De plus, dans l'étude de Raitanen et Tammela, les femmes, bien que moins exposées à la cigarette et aux expositions professionnelles, ont leur première récurrence avant celle des hommes. Cela confirme que la durée de l'intervalle libre de

maladie n'est pas raccourcie par le fait de fumer. En accord avec cela, aucune différence dans le taux de récurrence n'était trouvée entre homme et femme.

3-2 Conséquences limitées de l'arrêt de fumer

Dans certaines études (142), cet acte ne résultait pas en une réduction significative du risque de cancer de vessie. L'odds ratio des fumeurs/non fumeurs reste supérieur à un, même après plusieurs années d'abstinence. Dans d'autres études (143), les risques sont réduits parmi les ex-fumeurs, et pour ceux ayant arrêté vingt ans ou plus, les risques étaient similaires à ceux des non fumeurs (120 ; 119)

3-3 Influence de l'âge de début d'exposition

Les risques de cancer de vessie sont plus élevés quand le début d'exposition est survenu à un âge plus précoce (142). Dans cette étude (142), l'odds ratio (OR) de début avant l'âge de treize ans versus après l'âge de vingt et un ans était de 3,42 (CI 95% = 1,07- 10,9).

D'autres auteurs (257) concluent par contre que l'âge de départ n'était pas un prédicteur de risque important avec ou sans ajustement pour la consommation de tabac pendant la vie.

Tableau X : montre l'influence de l'âge de début d'exposition observée dans des études accomplies dans différents pays.

Tableau X

Results of case-control studies on age at starting tobacco smoking and risk of urinary bladder cancer (119)

Reference	Country, gender	Age at starting smoking (years)	RR	95% CI
(23)	Canada, men	20+	1.6	1.1, 2.4
		15-19	2.3	1.6, 3.3
		< 15	2.4	1.6, 3.6
	Women	20+	1.5	0.9, 2.5
		15-19	2.7	1.4, 5.0
		< 15	2.4	0.9, 6.4
(25)	France, men	31+	2.0	0.8, 5.0
		25-30	1.5	0.6, 3.4
		21-24	3.5	2.0, 6.4
		18-20	4.0	2.6, 6.2
		< 18	4.9	3.1, 7.8
(26)	Italy, men and women	21+	1.8	0.9, 3.8
		< 21	2.7	1.8, 4.1
(30)	Germany, men	21+	2.2	1.6, 3.2
		16-20	2.6	1.8, 3.6
		< 16	6.2	3.4, 11
		Women	21+	2.5
		16-20	4.8	1.7, 13
		< 16	1.6	0.2, 12
(32)	France, men	21+	4.6	2.0, 10
		17-20	4.9	2.6, 9.2
		13-16	5.4	2.8, 11
		< 13	20	6.9, 60
(33)	UK, men	21+	2.0	1.4, 2.8
		17-20	1.9	1.4, 2.4
		7-16	2.3	1.7, 2.9
(34)	Germany, men	21+	5.2	0.9, 31
		16-20	5.7	1.0, 32
		< 16	5.2	0.9, 31
	Women	21+	2.4	0.6, 9.9
		< 21	17	2.0, 137

RR : relative risk ; CI : confidence interval

NB : les numéros de référence des études mentionnées dans le tableau correspondent aux numéros de références dans l'article (119)

3-4 Influence de l'intensité et la durée de tabagisme

Une relation dose-réponse entre chacune de ces variables (fumée de cigarettes par jour et durant la vie, années d'exposition à la fumée) et le risque de cancer de vessie et tabac; il existe une augmentation linéaire du risque relatif associé à l'augmentation du nombre de paquets-année d'exposition.

Le risque relatif, d'après des études récentes, augmente en rapport avec la quantité de cigarettes mais surtout avec la durée d'exposition au tabagisme. Brennan rapporte un risque relatif de 1,9 pour une durée inférieure à 10 ans.

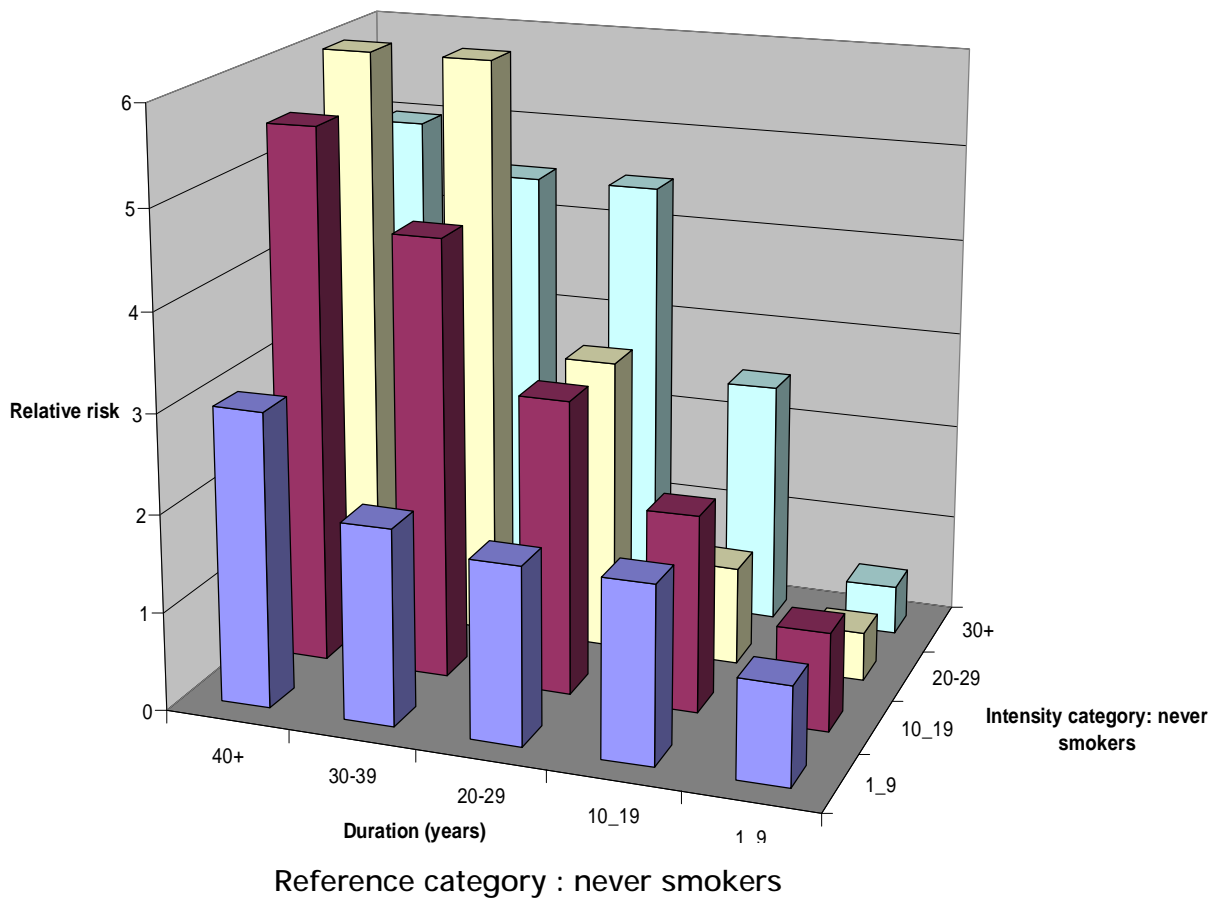
Ce risque augmente à 4,1 pour une durée supérieure à 40 ans. Le risque relatif augmente également avec le nombre de cigarettes consommées par jour : il peut varier entre 2 et 5 avec une limite supérieure à 20 cigarettes par jour au-delà de laquelle ce risque ne varie plus (144).

Figure 8 résume les résultats de 11 études Européennes cas-témoins montrant la relation entre l'intensité et la durée de tabagisme avec le cancer de vessie (144).

3-5 Influence du type de tabac

Le tabac brun serait plus carcinogène que le tabac blond, jusqu'à trois fois plus élevé avec le tabac noir qu'avec le tabac blond (121 ; 119). Il existe en fait une plus haute concentration d'arylamines dans le tabac brun. Le tabac brun semble agir à la fois sur le stade précoce et sur le stade tardif de cancérogénèse (102). Par contre, pour les fumeurs de tabac brun, après arrêt de plusieurs années de l'exposition, il n'était jamais retrouvé le niveau de base du risque. Au contraire, chez les fumeurs de tabac blond, au bout de plusieurs années d'arrêt, le risque de cancer de vessie redevenait égal à celui des non fumeurs. Cela suggère un effet à un stade précoce pour le tabac brun, peut-être dû à la plus haute concentration d'amines aromatiques dans ce type de tabac (119), mais aussi à des taux sanguins plus élevés d'adduits de 4-aminobiphényl sur l'hémoglobine chez ces fumeurs.

Figure8 : Relative risk of urinary bladder cancer for intensity and duration of tobacco smoking. Pooled analysis of 11 European case-control studies (145)



Dans l'étude de Momas et coll, l'OR "tabac brun versus tabac blond" est de 1.63 (CI 95% = 0.73 - 3.64). Le tabac brun aurait un rôle précoce, non réversible, dans la carcinogénèse de vessie.

Dans le cancer de vessie, il y a une agression précoce et irréversible de la fumée de cigarettes, et ceci est en accord avec l'hypothèse (probablement très simplifiée) d'un effet différent de chaque type de tabac = "initiateur" pour le tabac brun et "promoteur" pour le tabac blond. Il y a plus d'initiateurs N-nitrosamines dans la fumée de tabac brun. Mais d'autres auteurs (145) ne trouvent pas que le type de cigarette est un important prédicteur de risque.

Dans la plupart des études qui ont analysé l'effet d'inhalation, le risque de cancer de vessie était plus haut dans les inhalateurs que les non-inhalateurs, bien que la différence dans la plupart des études soit moins de 50 %. (119).

3-6 Effet du filtre

Selon Momas et coll, 1994 (142), l'utilisation du filtre n'aurait aucun effet protecteur clair dans leur étude. Mais Sorahan et coll, 1994 (143), soulignaient que les cigarettes avec filtre ont été introduites seulement à la fin des années 50, un temps insuffisant s'est écoulé pour quelques études aient pleinement évalué leurs effets.

3-7 Influences environnementales favorables et défavorables sur les effets du tabac

*l'alimentation peut interagir avec les phénomènes de mutagénicité et de cancérogénèse : action "anti-promotrice".

La vitamine C, la vitamine E et le glutathion inhibent la formation de nitrosamines en réduisant l'acide nitreux en oxyde d'azote (146; 147) ; ils empêchent aussi la formation de radicaux libres (148), au même titre que le bêta-carotène, la vitamine A et le sélénium apportés par l'alimentation (149).

Des acides gras insaturés (C16 à C24) et saturés (C5 à C12) inhibent la mutagénicité des hydrocarbures aromatiques polycycliques (= HAP) et des nitrosamines, en bloquant leur processus d'activation métabolique (150).

Certains polyphénols exercent une activité antimutagène.

L'acide ellagique (dans le thé...) se lie de façon covalente au benzo(a)pyrène-diol-époxyde et empêche ainsi la formation d'adduit avec l'ADN, tandis que le naphtol inhibe la benzopyrène-hydroxylase (88).

L'alcool, par son action inductrice des monooxygénases à cytochrome p450, accélère le métabolisme de nombreuses substances issues de la fumée de cigarettes.

Un régime alimentaire hypoprotidique entraîne une diminution de la synthèse d'enzymes se répercutant sur le métabolisme des mutagènes urinaires.

L'alimentation rapporte aussi des substances mutagènes= des HAP en quantité non négligeable sont mis en évidence dans les viandes cuites au feu de bois (8 microgrammes de benzo(a)pyrène/kg de viande) (60).

Des nitrosamines sont détectées dans de nombreuses denrées alimentaires = charcuterie (2 à 39 microgrammes de DMN/kg de bacon frit), poisson, bière... (151). Cette pollution est liée à l'adjonction de nitrites.

*les médicaments

De nombreux médicaments (phénobarbital, rifampicine...) induisent les enzymes à cytochrome p450.

*L'atmosphère ambiante

La pollution urbaine (HAP, CO, benzène...) renforce probablement l'effet carcinogène du tabac. Des interactions entre le tabac et certaines expositions professionnelles ont été mises en évidence (industrie de l'amiante, du caoutchouc, des colorants, mines métallifères, manipulation de cytostatiques, de pesticides).

3-8 Utilisation de pipe ou cigare et cancer de vessie

Dans l'étude de Slattery et coll, 1988 (152), un risque accru de développer un cancer de vessie dû à la fumée de cigare (OR = 2,46) était seulement vu chez les hommes qui n'avaient jamais fumée de cigarette.

Un risque accru mais non significatif était aussi vu pour l'utilisation de la pipe, du tabac à priser, du tabac à mastiquer chez les fumeurs qui n'étaient pas fumeurs de cigarettes. Les résultats suggèrent que la fumée de cigarettes peut cacher d'autres facteurs de risque à moins que ceux qui n'ont jamais fumée soient étudiés séparément.

Par contre, dans l'étude de Engeland et coll (153), une relation dose-réponse pour l'utilisation de la pipe était trouvée dans les formes les plus avancées du

cancer. Mais comme dans l'autre étude, pour les formes moins avancées de cancer, la pipe ou la fumée de cigares semblaient sans effet sur le risque de cancer de vessie.

Dans les études récentes ont montré que les cigares et la pipe augmentent également le risque de cancer de vessie, les données sur les autres produits du tabac semblent limitées (119).

3-9 Apparition de tumeur secondaire après un cancer de vessie = relation avec la fumée de tabac

(154)

Le pourcentage de quelques tumeurs secondaires était plus haut parmi les patients avec cancer de vessie que parmi les patients avec cancer en Finlande. La distribution des lésions primaires secondaires parmi tous les patients avec cancer de vessie était similaire à celle du cancer primaire parmi les hommes Finlandais. Les cancers secondaires les plus communs étaient ceux du poumon, de la prostate et de l'estomac. Le ratio homme/femme du risque de cancer de cancer secondaire était similaire à celui rapporté auparavant. Un risque hautement excessif de cancer du poumon et du larynx était observé parmi les hommes comparés aux femmes et le risque de cancer secondaire du rein était remarquablement plus marqué parmi les femmes que les hommes. L'apparition de types spécifiques de cancer secondaire est largement déterminée par l'âge du patient au moment du diagnostic de la tumeur initiale. Les jeunes gens auront un suivi plus long que les personnes plus âgées jusqu'à ce qu'elles atteignent la période d'incidence naturellement augmentée de maladie secondaire.

Fumer est considéré comme le facteur étiologique le plus commun pour le cancer du poumon, du larynx et de la vessie.

Il est donc logique de retrouver ces cancers comme tumeurs secondaires. Fumer augmente aussi le risque de cancer du rein, spécialement celui de la partie inférieure du rein.

Si les patients avec cancer de vessie in situ continuent à fumer, l'efficacité du traitement intravésical est diminué, comparé aux patients non fumeurs. Les patients avec cancer de vessie auraient donc un risque excessif de cancer secondaire en relation avec la quantité et la durée de l'exposition. Il a aussi suggéré que le fait de continuer de fumer après le diagnostic de la tumeur initiale augmentait le risque de cancer secondaire.

3-10 Confusion entre la fumée de cigarette et l'exposition professionnelle

(155)

En fait, fumer est un acte spécialement présent parmi les travailleurs des colorants et parmi les travailleurs de l'industrie chimique, de l'aluminium, du pétrole. 60% de ceux-ci fument. Donc, il existe une forte probabilité de confondre l'exposition à la fumée de cigarette avec certains risques liés à la profession, en ce qui concerne l'étiologie du cancer de vessie de ces personnes. Deux études (156; 157) ont trouvé que l'ajustement avec les professions à haut risque citées auparavant n'affectait pas les estimations de risque dû à la fumée de cigarette.

Deuxièmement, plusieurs études (155) ont trouvé un risque relatif élevé entre l'association "cancer de vessie-exposition professionnelle".

Troisièmement, plusieurs études (158) trouvent un risque de cancer de vessie significativement élevé associé à la fois avec la fumée de cigarette et les expositions professionnelles. Le risque professionnel pour le cancer de vessie ne semble pas être modifié significativement après ajustement pour la fumée de cigarettes.

En résumé, quatre observations semblent être rapportées par la littérature :

1. Certaines expositions professionnelles sont des facteurs de risque pour le cancer de vessie

2. Fumer semble être un facteur de risque pour le cancer de vessie
3. L'acte de fumer et l'exposition professionnelle sont positivement corrélés dans la population générale.
4. Prendre en compte le risque professionnel de cancer de vessie par rapport à la fumée de cigarette ou prendre en compte le risque de fumer pour le cancer de vessie par rapport à la profession a peu ou pas d'effet.

Ces quatre conditions ne peuvent pas être vraies simultanément. Cette situation représente un puzzle épidémiologique nécessitant quelques nouvelles études. Il reste la question : avec quelle importance fumer tue les travailleurs ou avec quelle importance fumer tue les fumeurs ? Et comment font les expositions toxiques professionnelles et les carcinogènes de la fumée pour interagir?

4-Conclusion

La relation de cause à effet entre le tabac et le cancer de la vessie est bien établie.

Bien que peu connus du grand public, les méfaits du tabac sur la vessie sont réels, ce qui est prouvé aussi bien au niveau épidémiologique, génétique, urinaire ainsi qu'au niveau même de la composition de la fumée de tabac.

Ainsi, le cancer de vessie, qui était auparavant principalement un cancer professionnel donc indemnisable est devenu une maladie évitable au niveau professionnel mais aussi une des nombreuses conséquences de l'imprégnation tabagique fulgurante de ce dernier demi-siècle.

La progression de ce cancer dans le monde, sera à l'avenir surtout dépendante du changement de comportement de la population, le traitement devant être considéré avec tous les espoirs bien-sûr mais pour l'instant aussi toutes ses limites et ses contraintes d'où la nécessité de prévention par l'information sur la relation étroite entre l'usage du tabac et le cancer de vessie.

V-Tabac et cancer du rein

1-Introduction

Bien que les facteurs étiologiques du carcinome à cellules rénales (CCR) soient encore largement méconnus, plusieurs ont été suggérés [159]. Compte tenu du rôle crucial du rein dans les processus d'excrétion, le rôle des facteurs chimiques de l'environnement (xénobiotiques et éléments chimiques inorganiques) à potentialité cancérigène a été plus particulièrement étudié.

Outre ses effets néphrotoxiques généraux (160), la consommation du tabac est l'un des facteurs de risque de CCR les plus cités [160, 161, 162].

Le lien de causalité entre consommation de tabac et CCR est aujourd'hui bien établi, Il serait à l'origine d'environ 20 à 30% des CCR parmi les hommes, et 10 à 20% parmi les femmes [30].

Les cancers transitionnels pyélocaliciels sont histologiquement comparables aux cancers de vessie et semblent partager une étiologie commune (163).

2-Epidémiologie

Le cancer du rein est en augmentation croissante d'incidence dans les pays développés. Sa fréquence est au 7ème rang chez l'homme et au 9ème rang chez la femme soit 2% de l'ensemble des cancers (164). L'incidence en Europe est de 12,2/100.000 chez l'homme et de 5,7/100.000 chez la femme. Le cancer du rein est plus fréquent dans les populations urbaines d'Amérique du nord, de Scandinavie et dans toute l'Europe de l'ouest dont la France. L'incidence est faible en Asie, en Europe de l'est, au Japon ou en Israël. C'est le 3ème cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de vessie (165).

Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sex ratio

2/1) (165). La prévalence est maximale entre la sixième et la septième décennie.

Le registre américain du cancer en 2006 fait état de 38000 nouveaux cancers du rein diagnostiqués dont 12 000 entraînant la mort (166). Aux Etats-Unis, l'incidence s'est accrue de 126% depuis 1950 avec en parallèle une amélioration des taux de survie à 5 ans (64% en 2002 contre 40% en 1960) (165).

La mortalité en Europe diminue de 0,7% en Europe du nord, mais s'accroît dans l'est et dans le sud de l'Europe ainsi que dans l'ouest (+0.7%/an) (167).

L'explication de cette augmentation d'incidence est liée à une plus grande fréquence des découvertes fortuites ainsi que dans la vraisemblable multiplication des facteurs de risque culturels et environnementaux. En effet, l'incidence de formes avancées augmente (167).

3-Impact du tabagisme sur le cancer du rein

Le tabac est le facteur de risque le plus systématiquement établie de causalité des cancers du rein (168-175), il serait à l'origine d'environ 20 à 30% des CCR parmi les hommes et 10 à 20 % parmi les femmes (162), avec un risque relatif de 2,03 chez l'homme et de 1,58 chez la femme en cas de consommation de plus d'un paquet par jour (163).

Des études épidémiologiques rapportent une incidence de cancer du rein chez les fumeurs multiplié par 2 (176-179).

Sur la base d'une méta-analyse réalisée à partir de 26 études couvrant 37 ans, il est clair que la cigarette a un risque important dans le développement de CCR (163).

Une étude cohorte réalisée sur 332, 547 hommes pendant 1990 a montré un risque relatif = 2,02 (IC= 95%, 1,65-2,45) de l'association entre le tabagisme et le risque de décès par cancer du rein (176).

Les fumeurs actuels ont un risque accru de décès par rapport aux non fumeurs (hazard ratio (HR) 1,7, IC 95%, 1,2-2,5) parmi les cas de CCR (163). Cette préoccupation semble être soutenue par une autre étude qui a révélé que même dans ces cas sans métastase à distance, les fumeurs avaient un taux de survie nettement moins bonne que les non-fumeurs (163).

Le tabagisme passif est également impliqué (180).

3-1 Influence de l'intensité du tabagisme

Il y a une corrélation nette entre dose et réponse, le risque de cancer du rein augmente avec le nombre de cigarettes fumées (163 ; 165).

Une étude cas-témoins accomplie en Nord de l'Italie sur 131 cas de cancer du rein a montré un rapport de dose direct et significatif entre le tabagisme et la survenue du cancer avec un risque relatif de 1,1 chez les fumeurs modéré, 1,9 chez les fumeurs intermédiaires et 2,3 chez les grands fumeurs (177).

3-2 L'influence de la durée du tabagisme et l'âge de début d'exposition et l'effet de sevrage

Le risque a été directement rattaché à la durée de tabagisme (RR= 1,7 pour ceux qui ont fumé moins de 30 ans contre 1,8 pour une durée \geq 30 ans, P= 0,004) (177).

Ce risque est inversement proportionnel à l'âge de début de l'exposition (RR =2,0 pour \leq 20 ans contre 1,7 pour ceux qui ont commencé après l'âge de 20 ans) et avec le temps écoulé depuis l'arrêt du tabagisme (RR= 2,2 pour moins de 10 ans contre 1,3 pour \geq 10 ans) (177).

Le risque relatif s'infléchit après une période de 10 ans (106) avec une réduction statistiquement significative de 30% du risque de carcinome à cellules rénales (175).

Le RR est plus bas chez les ex-fumeurs anciens par rapport aux ex-fumeurs récents (172).

3-3 L'effet du tabac selon le type de cigarette

Les fumeurs de cigarettes avec filtre ont le même risque que les témoins (174 ; 175).

Les consommateurs de chewing-gum à la nicotine auraient un RR de 3,2 (174).

3-4 L'influence du sexe

Le risque global de cancer du rein semble plus fort chez les hommes que chez les femmes, mais lorsque le nombre de cigarettes fumées par jour est considéré, les risques sont à peu près les mêmes pour une dose donnée (175), cela peut être lié à la longue durée d'exposition au tabac chez les hommes par rapport aux femmes (163). Par exemple, au Royaume-Uni, la prévalence du tabagisme à l'âge de 25-34 ans était de 80% chez les hommes alors qu'elle est de 53% chez les femmes en 1948-1952 (181).

4-Mécanisme de la cancérogenèse

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), tels que le benzo(a)pyrène, présentes dans la fumée de cigarette constituent des agents génotoxiques potentiels. La biotransformation de tous ces composés en métabolites génotoxiques, notamment sous l'effet des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX), constitue une étape essentielle dans l'acquisition de leurs propriétés cancérogènes (voir les chapitres précédents). Les métabolites ainsi formés pourraient, en passant dans l'urine, constituer un risque génotoxique pour les cellules tubulaires (182).

VI-Tabac et cancer de la voie excrétrice urinaire supérieure (VES)

1-Introduction

Les tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVES) sont des tumeurs rares. Elles correspondent dans la majorité des cas à des carcinomes urothéliaux sporadiques. De récentes découvertes épidémiologiques et moléculaires ont démontré une susceptibilité particulière des voies excrétrices urinaires supérieures à certains facteurs environnementaux, susceptibles d'être à l'origine du processus de carcinogenèse. Les principaux facteurs exogènes de carcinogenèse urothéliale restent le tabac et l'exposition professionnelle (amines aromatiques, HAP et solvants chlorés) (183).

2-Epidémiologie

Les TVES restent des tumeurs rares. Elles représentent moins de 1 % des tumeurs de l'appareil génito-urinaire et sont cinq fois moins fréquentes que les tumeurs du rein, 18 fois plus rares que les tumeurs de la vessie (184).

L'incidence des tumeurs de la TVEUS est faible : 1 à 2 cas/ 100 000 habitants/ an (185-187).

Ces tumeurs sont peu fréquentes par rapport à l'ensemble de la pathologie urinaire et en particulier des cancers du parenchyme rénal et des cancers de vessie. Elles ne représentent que 5% de l'ensemble des tumeurs urothéliales (186 ; 188).

Si l'on se réfère au rapport de Mazeman (186), on trouve sur une statistique de 9317 cas une proportion de :

- 18 tumeurs de vessie et
- 5 tumeurs du rein
- Pour 1 tumeur de la VES.

Leder (189) en 1990, appuie ces résultats en rapportant dans sa série une proportion de :

- 50 tumeurs de vessie et
- 3 à 4 tumeurs du rein
- Pour 1 tumeur de la VES.

Par contre, cette disposition est inversée dans la région d'endémie de la néphropathie des Balkans où on note l'exceptionnelle fréquence de tumeurs urothéliales prédominant au niveau du haut appareil urinaire : 40 localisations pyélo-urétérales pour une tumeur vésicale (185).

§ Age :

Les tumeurs de la VES sont exceptionnelles chez l'enfant et l'adolescent (0.4% en dessous de 20 ans (185)).

L'âge moyen de découverte varie entre 60 et 65 ans, avec une fréquence maximale entre la 5^e et la 7^e décade (185).

§ Sexe :

La majorité des auteurs rapporte une forte prédominance des tumeurs de la VES chez l'homme, au moins double mais allant jusqu'au quintuple.

Cette prédominance du sexe masculin peut être expliquée par le fait que parmi les hommes, on trouve plus de fumeurs et de professionnels dans les industries exposées (imprimerie, textile, plastique...).

3-tabac et cancer de la VES

Le tabac représente le premier facteur de risque des TVES urothéliales (192) par l'intermédiaire des nitrosamines de la fumée. L'effet dose plus marqué que pour les tumeurs de la vessie. L'intoxication tabagique est notée chez 60 à 80 % des patients (191 ; 185). L'effet dose est plus marqué que pour les tumeurs de la vessie.

En fonction de la localisation tumorale, le risque apparaît plus important pour les tumeurs urétérales que pour les tumeurs du bassinet, et plus important pour les tumeurs du bassinet que pour les tumeurs de la vessie (192).

Malheureusement, le risque de cancer de la vessie ou des voies excrétrices supérieures ne baisse que partiellement après l'arrêt de l'exposition tabagique. Les patients ayant arrêté de fumer depuis plus de 10 ans diminuent leur risque par 2, mais ce risque reste encore deux fois plus élevé que celui de personnes du même âge n'ayant pas fumé (192, 190).

Fréquemment associé à la néphropathie aux analgésiques, la toxicité rénale du tabac pourrait perturber le métabolisme de la phénacétine, entraînant l'apparition de produits cancérigènes dérivés d'orthoaminophénols et éliminés dans les urines.

Le rôle du tabac est donc très probable, comme au niveau vésical.

Ross (193) a rapporté dans une série de 187 malades :

- 69,5% de gros tabagiques (> 26 paquets-année)
- 16,5% de petits tabagiques (\leq 25 paquets-année) et
- 13,9% de non fumeurs.

4- Cas d'une étude réalisée à Rabat

Une étude rétrospective (194) colligées dans le service d'urologie au CHU Ibn Sina de Rabat, a montré que les tumeurs des VES sont 9 fois plus rares que les tumeurs rénales et 46 fois plus rares que les tumeurs vésicales. 23,5% de ces patients sont des tabagiques chroniques, ce qui montre que le rôle du tabac est très probable.

VII-Tabac et cancer de l'urèthre

1-Introduction

Les tumeurs du pénis sont relativement rares dans les pays occidentaux mais plus fréquentes dans des pays à niveau socio-économique faible (Amérique du Sud, Afrique, certains pays d'Asie). Il s'agit d'une tumeur grave dont le traitement est souvent particulièrement mutilant, tant par son impact psychologique, que par les séquelles opératoires potentielles.

Les facteurs étiologiques sont débattus, mais le rôle du papillomavirus humain, du tabac, du manque d'hygiène et du phimosis semble établi.

2-Epidémiologie

Le cancer de pénis n'est pas une lésion fréquente. Ne représentant environ que 1200 nouveaux cas par an aux USA (198). Elle ne représente que 0.4 à 0.6% des cancers en Europe (199).

Il a une distribution mondiale, avec une faible incidence chez les musulmans et avec des rares cas parmi les juifs religieux en raison de la circoncision.

Le carcinome primitif de l'urèthre

- Le carcinome primitif de l'urètre est une tumeur rare, il correspond à moins de 1% de l'ensemble des cancers chez l'homme (195 ; 196) tout type histologique confondu. Seulement 650 cas ont été colligés dans la littérature (197). Il est dominé par le carcinome épidermoïde qui représente à lui seul 70 à 90% des cancers urétraux (200). Le carcinome papillaire transitionnel de l'urètre (ou carcinome urothélial) représente le 2^{ème} type histologique rencontré (10 à 15%) (200 ; 201 ; 202). Dans 5% des cas, il s'agit d'un adénocarcinome (203)
- L'atteinte secondaire, est quant à elle, rare et dépend du type histologique :

- Le carcinome papillaire transitionnel de l'urètre fait partie habituellement (80%) d'une atteinte multifocale intéressant l'ensemble de la voie excrétrice urinaire (204 ; 205)
- L'adénocarcinome urétral secondaire est exceptionnel, seulement 9 cas ont été rapportés dans la littérature (206). Les sources principales d'adénocarcinome secondaire de l'urètre sont gastro-intestinale et la prostate (207).

L'âge de survenue se situe entre 50 et 80 ans (208).

Pour Kaplan, le pic de fréquence se trouve à la sixième décennie (209).

Il ne semble pas exister de prédisposition génétique pour le cancer de pénis (210), ni d'influence ethnique (208)

3-Le rôle du tabac dans le carcinome du pénis

L'intoxication tabagique est actuellement reconnue comme un facteur de risque indépendant dans la survenue du cancer du pénis (211 ; 212 ; 57 ; 213). Des études épidémiologiques avec une méthodologie statistique satisfaisante (analyse multivariée) et des expériences de laboratoire constituent les deux supports faisant apparaître le tabac comme un facteur étiologique dans l'apparition du cancer du pénis (214).

Une étude (215) réalisée sur un total de 505 patients atteints de carcinome épidermoïde de pénis enregistrés à l'Institut du cancer(WIA), Madras, entre 1960 et 1990, et 600 contrôles choisis au hasard, a montré une association significative entre le tabagisme chez les patients avec un cancer du pénis par rapport aux contrôles.

Tableau XI : montre les relations entre l'utilisation des différentes formes de tabac et cancer du pénis.

La cigarette était un facteur de risque de cancer du pénis (OR = 1,44, $P = 0,005$). Aucune association significative n'a été observée chez ceux qui ont fumé moins de 10 cigarettes par jour ou ceux qui avaient fumé pendant moins de 5 ans, alors qu'une importante montant du risque a été vu pour ceux qui ont fumé > 10 cigarettes par jour et ceux qui avaient fumé pendant plus de 5 ans. Une association significative a été notée avec une exposition à vie à > 30 paquets-années.

Le tabac à chiquer est un facteur de risque important pour le carcinome du pénis, avec 34.0% des patients avec l'habitude du tabac à chiquer, Contre 15,5% des contrôles (OR = 3,114, $p < 0,001$).

Tableau XI

Relationship between the use of different forms of tobacco and penile carcinoma (215)

Factor	Patients (%)	Controls (%)	P value	Odds ratio (95% CI)
Phimosis	154 (30.6)	26 (5.2)	<0.001	7.4 (4.639–11.80)
Smoking	229 (45.5)	185 (36.8)	0.005	1.44 (1.116–1.859)
1–10 c/day	152 (30.2)	146 (29.0)	0.207	1.204 (0.9022–1.606)
> 10 c/day	77 (15.3)	39 (7.8)	<0.001	2.143 (1.431–3.210)
≤ 5 years	11 (2.20)	8 (1.6)	0.334	1.573 (0.6274–3.946)
> 5 years	218 (43.3)	177 (35.2)	0.006	1.433 (1.106–1.857)
Life time risk				
≤ 30 Pack years	164 (32.6)	145 (28.8)	0.065	1.307 (0.9837–1.737)
> 30 pack years	65 (12.9)	40 (8.0)	0.004	1.868 (1.2150–2.872)
Chewing*	171 (34.0)	78 (15.5)	<0.001	3.114 (2.217–4.373)
≤ 10 years	26 (5.2)	21 (4.2)	0.072	1.765 (0.9499–3.279)
> 10 years	145 (28.8)	57 (11.3)	<0.001	3.616 (2.481–5.270)
Use of snuff	27 (5.4)	8 (1.6)	0.003	3.375 (1.533–7.429)
Tobacco 1†	299 (59.4)	225 (44.7)	<0.001	2.298 (1.738–3.308)
Tobacco 2‡	62 (12.3)	32 (6.4)	<0.001	3.396 (2.085–5.537)

CI, 95% confidence interval. c/day, Number of cigarettes smoked per day. *, Chewing of areca nut or tobacco or both. †, Either smoking or chewing. ‡, Both smoking and chewing.

4-Conclusion

L'usage du tabac sous toutes ses formes est un facteur de risque de cancer du pénis. Une relation dose-réponse a été observée. Le tabac peut exercer son action par l'intermédiaire de ses métabolites, ou directement après absorption systémique. L'utilisation de plus d'une forme de tabac multiplie le risque de développement de cancer du pénis.

VIII-Tabac et les autres cancers uro-génitaux

1-Le tabac et cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus diagnostiqué chez les hommes aux USA, il représente 186,320 nouveaux cas et il est responsable de 28,660 morts en 2008 (216).

Le tabagisme est un facteur de risque important pour de nombreux cancers, mais la relation entre le tabagisme et le cancer de la prostate reste incertaine.

L'étude NIH-AARP (217), considérée comme la plus grande jusqu'au présent pour enquêter sur le rapport entre l'utilisation de tabac et l'incidence de cancer de prostate, a montré que les fumeurs actuels avaient un risque diminué de cancer de prostate non avancé (HR, 0.82; CI de 95 %, 0.77-0.88), mais un risque augmenté de cancer de prostate fatal (HR, 1.69; CI de 95 %, 1.25-2.27).

Les données considérables de grandes études de cohorte (217-227) suggèrent que le tabagisme est associé à la plus haute mortalité de cancer de prostate, il est associé à une augmentation modérée à peu-près 30% du risque de cancer mortel comparativement aux non-fumeurs (218).

Le tabagisme est susceptible d'être un facteur de risque pour la progression de cancer de la prostate (217 ; 218), avec un risque élevé de manière significative allant de 2 à 3 fois ou plus (218).

Il y a un certain nombre de mécanismes biologiquement plausibles par lesquels le tabagisme pourrait hostilement influencer le développement et la progression de cancer de prostate, y compris les effets directs de substances cancérigènes dans la fumée de tabac, telles que le cadmium (228), les HAP, les hétérocycliques aromatiques et les nitrosamines (229), qui pourraient affecter le développement de tumeur de prostate (220 ; 229). Il a aussi été suggéré que

l'exposition à ces substances cancérigènes pourrait causer des tumeurs plus agressives via les mutations des gènes comme P53 (217).

Des facteurs hormonaux importants peuvent aussi être influencés par le tabac, des études ont montré que les fumeurs mâles ont des niveaux élevés de testostérone circulants, androstenedione et de dihydrotestostérone (230-232) comparé avec les non-fumeurs.

En plus, les fumeurs ont aussi une concentration basse de l'insuline-like growth factor (IGF)-I et IGF binding protein-3 (IGFBP-3) (232), des facteurs qui ont été associé d'une façon positive au risque de cancer de prostate dans quelques études (233 ; 234).

2-Tabac et cancer testiculaire

Incidence du cancer du testicule (TC) a augmenté au cours des dernières décennies dans de nombreux pays (235), et elle varie aussi remarquablement entre les pays (236-238). Une variété de facteurs a été proposée comme causes de ce cancer, mais aucun n'a pu expliquer l'incidence croissante. Il existe une prédisposition héréditaire (239 ; 240). Que la tumeur se produit généralement à l'âge de début, les principaux facteurs étiologiques doivent fonctionner au début de la vie et peut-être déjà *in utero* (241 ; 242). Cryptorchidie (243-245) et le poids faible à la naissance (246 ; 247) sont des facteurs de risque établis de TC et qui ont été associés au tabagisme maternel.

Clemmesen (248) a noté des tendances parallèles du TC, et des cancers féminins liés au tabagisme, telles que le cancer du poumon et de cancer de la vessie, ce qui l'a encouragé à présenter une hypothèse que le tabagisme maternel pendant la grossesse est un facteur de risque important pour le TC.

Bien que le risque de TC était associé au tabagisme maternel dans certaines études (248-250), d'autres études épidémiologiques ont démontré qu'il n'y avait

pas de lien systématique entre le tabagisme maternel et le risque de TC dans la descendance (238 ; 251-261).

La fumée de tabac contient de nombreux hydrocarbures aromatiques qui influencent, les enzymes oxydatives importants dans le métabolisme des stéroïdes (261), bien que leurs effets sur les niveaux de l'hormone semblent être modérés (262). Elle a de nombreux effets néfastes, comme la réduction du débit sanguin placentaire et l'interférence avec les œstrogènes de la grossesse, qui pourraient perturber la différenciation normale des cellules testiculaires (263).

Un autre mécanisme possible de tabac est les mutations dans les cellules germinales induites par les nombreux composés mutagènes contenant dans la fumée de tabac. Une telle initiation du cancer pourrait être possible à tout moment après la différenciation des cellules pour former les testicules.

3^{ème} PARTIE
LES MOYENS DE LUTTE
ANTI-TABAC

I-Introduction

La persistance et l'accroissement de l'usage du tabac sont incompatibles avec la promotion de la santé. Il est donc d'importance capitale pour l'humanité que le marché du tabac se rétrécisse et que l'abstinence tabagique devienne la règle. Ainsi, la politique de lutte anti-tabagique, vise deux types de populations-cibles : (3 ; 264)

- § Les non-fumeurs : dans ce groupe, il faut tenter de dissuader ceux qui n'ont pas encore fumé, et d'aider les anciens fumeurs à ne pas rechuter : c'est la prévention primaire.
- § Les fumeurs : il faut les inciter et les aider à se débarrasser de leur habitude : c'est la prévention secondaire.

II-La prévention primaire

C'est la première angulaire de lutte anti-tabac. Elle doit être concentrée sur les deux populations cibles les plus vulnérables et les plus visées par l'industrie du tabac : la jeunesse et les femmes (3 ; 285).

On distingue deux techniques de lutte anti-tabac dans le cadre de la prévention primaire : la lutte individuelle et la lutte collective.

1-La lutte individuelle

Le concours du personnel de la santé est indispensable dans le cadre de cette lutte individuelle.

Tout personnel de la santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens, dentistes, infirmiers, sages femmes, cadres administrateurs, épidémiologistes) doit prendre ses responsabilités vis-à-vis de ce fléau (3).

En particulier, les médecins généralistes et spécialistes du secteur public comme du secteur privé, ainsi que les pharmaciens, doivent être suffisamment informés sur les méfaits du tabac, ils doivent également être convaincus de la nécessité de cette lutte anti-tabagique et enfin ils doivent surtout s'abstenir de fumer puisqu'ils constituent le premier exemple à suivre au niveau de la population toute entière comme au niveau du contact individuel avec les patients (266 ; 267).

Cette lutte individuelle requiert également le concours de tout le personnel enseignant, de l'ensemble des éducateurs et promoteurs (de la santé, de la culture et des sports) (3).

2-La lutte collective

La lutte individuelle ne peut être efficace et atteindre ses objectifs sans le concours de toute la collectivité. En effet, un programme national de lutte anti-tabac devrait être conçu sous l'égide des deux ministères les plus concernés à savoir : le Ministère de la santé publique et le Ministère de l'éducation nationale. Ce programme doit prévoir l'adoption des mesures législatives et la conduite d'actions informatives et éducatives. Evidemment, les masse-médias jouent un rôle déterminant dans la réalisation de ce programme (3 ; 266).

2-1Rôle des pouvoirs publics

La lutte anti-tabac est motivée d'une part par la nocivité de la cigarette pour la santé, et d'autre part elle est amplement justifiée par les pertes économiques résultant de la mortalité et de la morbidité dues au tabagisme (3 ; 268).

Le principal rôle des pouvoirs publics est de promouvoir la lutte anti-tabac par le biais de l'adoption des mesures législatives qui permettent d'avoir un plus grand impact sur la population cible (3).

- législation recommandé par l'organisation mondiale de la santé (OMS).

(269; 270)

- Le rôle des gouvernements

La lutte contre le tabagisme doit être menée à la fois aux niveaux local, national et international. Les politiques et les programmes élaborés à chacun de ces niveaux se complètent mutuellement et chacun d'eux apporte une contribution importante à l'avènement d'un monde sans tabac (269).

Dans bien des cas, les programmes et politiques adoptés au niveau national sont le fruit des efforts entrepris au niveau local souvent à l'initiative des organisations communautaires ou de particuliers convaincus. C'est le cas des mesures de protection contre l'exposition à la fumée du tabac, des restrictions

frappant les ventes des produits du tabac aux mineurs, des programmes d'éducation sanitaire anti-tabac et des programmes et matériels de sevrage anti-tabagique. La lutte contre le problème du tabac nécessite une approche globale s'appuyant sur des bases scientifiques et reposant sur une action du gouvernement, de la communauté et des médias, une éducation sanitaire et des mesures législatives (269 ; 271).

Tous les ministères doivent sensibiliser les parlements à l'importance d'une législation anti-tabac (269).

- Mesure législative prise par le gouvernement pour lutter contre le tabagisme au Maroc (272).

Un texte intégral de la loi anti-tabac a été présenté sur la liste du bulletin officielle page 542-543 :

Dahir n° 1-91-112 du 27 Moharrem 1416 (26 juin 1995) portant promulgation de la loi n° 15-91 relative à l'interdiction de fumer et de faire de la publicité et de la propagande en faveur du tabac dans certains lieux.

Loi n° 15-91 relative à l'interdiction de fumer et de faire de la publicité et de la propagande en faveur du tabac dans certains lieux

2-2 Rôle des associations à visées culturelles et/ou éducatives et sportives.

Ces organisations peuvent jouer un rôle important dans la lutte anti-tabac du fait de leur plus grand impact sur la population des jeunes (269 ; 5).

Ils doivent mettre l'accent à chaque occasion sur les méfaits du tabagisme aussi bien sur le plan sanitaire que sur le plan économique (269).

2-3 Rôle des masse-médias.

La radio, la télévision, le cinéma ainsi que le matériel imprimé et les affiches sont un puissant moyen de communication et d'éducation qui permet de toucher plusieurs milliers voire des millions d'individus à la fois (273 ; 274).

En ce sens, ils doivent concourir à la lutte anti-tabac en coopération étroite avec les différentes associations et institutions privées et publiques (273).

Le message diffusé doit être simple, pertinent et approprié pour toucher toutes les populations cibles visées (269).

Enfin cette action de masse-médias doit être régulièrement conduite tout au long de l'année et non pas seulement à la veille de la journée mondiale sans tabac (3 ; 270)

III-La prévention secondaire

Elle est basée essentiellement sur les méthodes de désintoxication tabagique.

La première étape du processus de désintoxication des fumeurs consiste à évaluer la dépendance des sujets sur ces deux plans principaux : l'aspect psychologique et l'aspect pharmacologique (264 ; 16 ; 275).

- Evaluation de la dépendance comportementale et psychologique.
- Evaluation de la dépendance (pharmacologique) physique.

L'évaluation de la dépendance physique à la nicotine repose sur le questionnaire de FAGERSTRÖM.

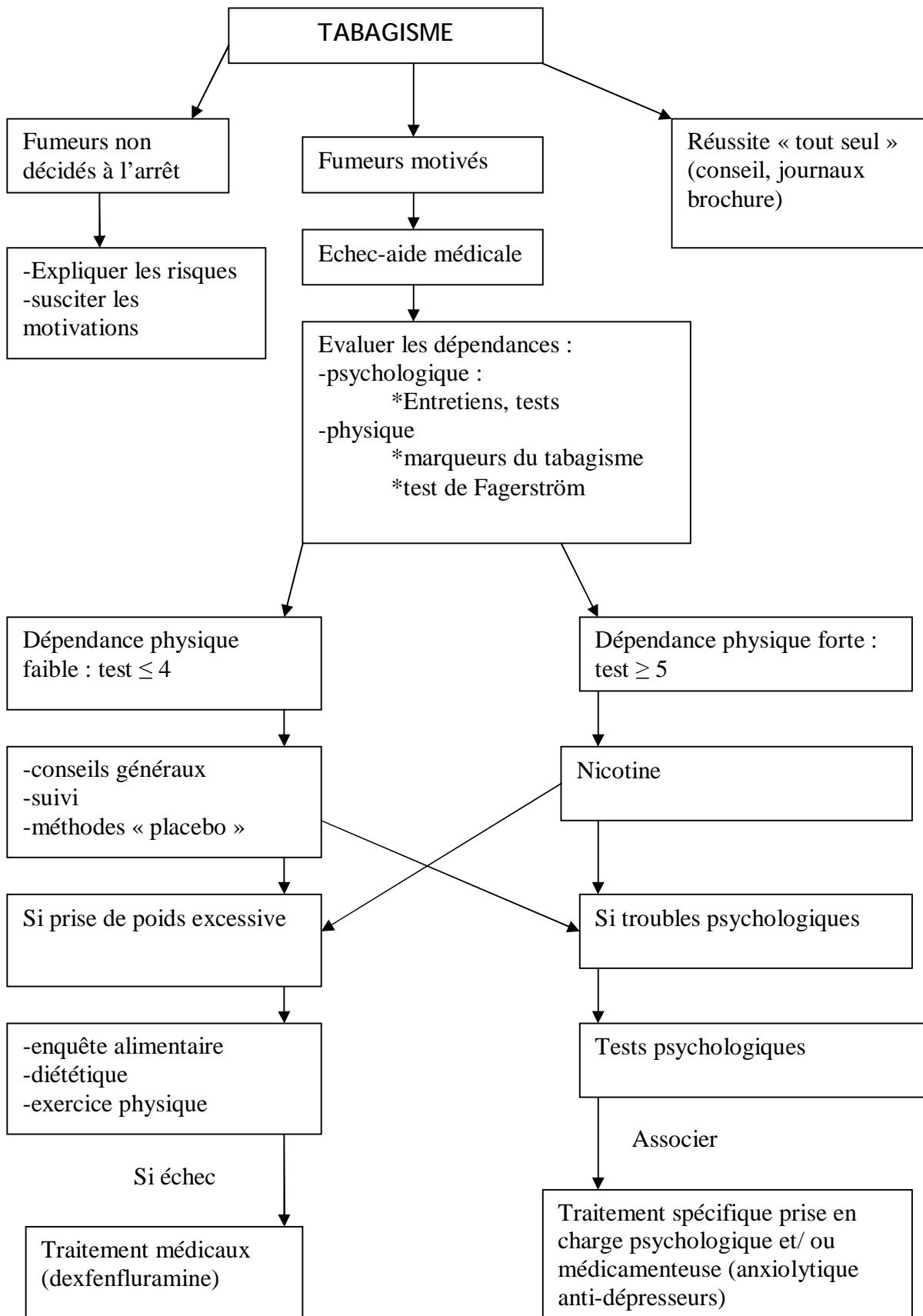
- Dosage des marqueurs biologiques : (CO, cotinine...etc).
- Mise en place de l'aide à la désaccoutumance.

En fonction des éléments apportés par l'interrogatoire et des résultats des tests d'évaluation des dépendances psychologique et physique, un traitement personnalisé peut être prescrit à chaque fumeur dépendant et motivé (16).

L'arbre de décision décrit schématiquement ci-dessous permet au médecin de prescrire le traitement le plus approprié. (Figure N° 9).

Donc en fonction du test de Fagerström et du score obtenu, le médecin décide de prescrire telle ou telle méthode qui lui paraît plus adaptée au profil de son patient (265).

Figure N° 9 : Arbre de décision pour l'aide au sevrage tabagique (16)



1- Les méthodes d'aide à la désaccoutumance tabagique

1.1 Les méthodes non pharmacologiques non médicamenteuses : ou méthodes psychothérapeutiques

Si le fumeur n'est pas motivé, il a de fortes chances de rechuter après avoir réussi son sevrage à court terme (267).

Il n'y a donc pas de succès durable possible sans motivation. Or, celle-ci, forte au début, s'atténue très souvent au fil de jours, vaincue par la tentation de plus en plus grande de fumer (4).

C'est pour cela que les méthodes psychothérapeutiques visant à renforcer cette motivation, ne doivent pas être négligées. Plusieurs techniques existent à l'heure actuelle, pour aider l'ex-fumeur à respecter sa décision

1.1.1 La dynamique de groupe

C'est la méthode la plus efficace avec 70% des résultats immédiats, dont il reste 25% de succès un an après. L'efficacité est due à une meilleure analyse des motivations par la confrontation des sujets dans le groupe et aussi à l'aide mutuelle et l'aide des ex-fumeurs qui prouvent qu'il est possible de s'arrêter.

1.1.2 Les méthodes comportementales

- Le déconditionnement aversif

Il repose sur l'hypothèse que fumer résulte d'un véritable conditionnement et que l'on peut lutter contre lui en association cigarette et sensation désagréable. Un certain nombre de méthodes sont utilisées (16).

- le fumer rapide : le "rapid smoking" consiste à fumer vite et longtemps les jours qui précèdent l'arrêt pour arriver à la saturation, cette méthode est dangereuse.
- le fumer à saturation : (16).
- le fumer à la chaîne : (16).
- le fumer aversif à rythme anormal ou fumer focalisé : (16).

- la rétention de la fumée ou saturation gustative : (16 ; 264).
- la sensibilisation indirecte : (16 ; 267).

L'usage se fait aussi de gélules ou chewing-gum dénaturant le goût du tabac.

1.1.3 Hypnose n'a pas prouvé son efficacité

1-1-4 Sophrologie (276)

1.2 Les méthodes pharmacologiques d'aide à la désaccoutumance tabagique.

On distingue deux types de méthodes : les méthodes médicamenteuses et les méthodes non médicamenteuses.

1.2.1-Les méthodes pharmacologiques non médicamenteuses

- L'acupuncture (16 ; 277)
- Auriculothérapie (16 ; 278)

1.2.2- Les méthodes médicamenteuses d'aide à la désintoxication tabagique

- L'homéopathie : (279 ; 16)

Il s'agit notamment de tabacum 5 CH

Cette médication est généralement utilisée dans la première quinzaine du sevrage et souvent associée à l'acupuncture.

- Phytothérapie (276)

L'aubépine et la valériane sont traditionnellement utilisées pour leurs propriétés sédatives et peuvent ainsi apporter une aide dans le sevrage tabagique.

- Cigarettes électroniques (280)
- Les médicaments à effets substitutifs

Ces médicaments contiennent des molécules proches de la nicotine et donc satisfont au besoin de fumer sans provoquer de dépendance. Cependant, leur administration doit être faite sous surveillance médicale constante en raison des effets secondaires qu'ils peuvent présenter. (16 ; 281)

- la lobéline : (labatox® comprimés). (279 ; 16)
- les sels de quinine (16) : la quinine est un alcaloïde dont les sels ont une action similaire à la lobéline.

Deux spécialités sont actuellement commercialisées en France.

-Nicoprive® comprimés enrobés.

-Paranico® comprimés dragéifiés.

- les sels d'argent (16 ; 279) : certains produits associés au tabac laissent un goût déplaisant dans la bouche ce qui permet, psychologiquement de séparer l'association tabac-plaisir.

On peut citer deux spécialités françaises :

-Pastada® pastilles.

-Nico-gum dragées

- Valerbe® (extrait de valériane) (16) : ce produit dénaturerait le goût du tabac en ayant une action sédative.
- l'Avoine : l'extrait alcoolique de l'avoine commune (*Avena sativa*) dégoûterait du tabac et limiterait ainsi le recours à celui-ci
- L'Afumyl : ce produit qui contient des fibres de xanthane destinées à régulariser la lipidémie, de l'extrait de Guarana stimulant anti-stress et du glucose pour limiter l'apathie post-nicotinique, pourrait provoquer une satiété et éviter l'usage du tabac.
- Les cigarettes sans nicotine (276)
 - Les psychotropes (les tranquillisants (279) et les antidépresseurs (274))
 - Clonidine : Catapressan® comprimés (16)
 - Le propranolol : Avlocardyl®

Par son action bêtabloquante, il diminue les manifestations cliniques de l'hypercatécholaminergie du sevrage (273).

- La dexfenfluramine : Isoméride®

La dexfenfluramine semble efficace sur la prise de poids (16).

- Les médicaments à base de nicotine

Il existe trois sortes de produits actuellement commercialisés : la gomme à la nicotine (Nicoret® gomme à mâcher) (23), le Nico-patch® (266 ; 282 ; 16 ; 265) T.T.S et Nicotinell® T.T.s, et un produit à base d'hydrogènotartrate de nicotine commercialisé au Maroc : (Tabapriv® comprimés, Smokend® comprimés) (16 ; 279).

- Les médicaments allopathiques (275 ; 276)

- Bupropion (Zyban®)
- Varenicline (Champix®)

CONCLUSION

De ces différentes études, botanique, chimique et toxicopharmacologique on constate que la nocivité du tabac est un fait désormais acquis.

Bien plus encore, les différentes pathologies intimement liées au tabagisme de par leur fréquence, leurs aspects cliniques et thérapeutiques, ainsi que par les pronostics dramatiques voire même vitaux qu'elles engendrent, démontrent clairement le danger de ce fléau qui ne cesse de ravager toutes les nations du monde, sous l'impulsion criminelle de différentes sociétés et industries du tabac qui favorisent l'augmentation de la consommation de ces produits par le biais de toutes les armes persuasives qui lui sont disponibles.

Le tabagisme explique la survenue d'un montant plus élevé de cancer des voies urinaires que n'importe quel autre facteur environnemental connu (par exemple, la profession).

La relation de cause à effet entre le tabac et de nombreux cancers urologiques est bien établie. Bien que peu connus du grand public, les méfaits du tabac sur les cancers urologiques sont bien réels, ce qui est prouvé aussi bien au niveau épidémiologique, génétique, urinaire ainsi qu'au niveau même de la composition de la fumée de tabac. Ainsi, de nombreux cancers urologiques (surtout le cancer de la vessie), qui étaient auparavant principalement des cancers professionnels donc indemnifiables sont devenus une maladie évitable au niveau professionnel mais aussi une des nombreuses conséquences de l'imprégnation tabagique fulgurante de ce dernier demi-siècle.

Les méfaits économiques sont également importants surtout pour les pays importateurs qui perdent les devises dans l'achat de tabac. Les produits du tabac entraînent pour l'économie mondiale de très lourdes pertes qui, selon les estimations dépasseraient le total des dépenses actuelles de santé dans tous les pays en développement réunis.

Les cadres de la santé, notamment les médecins et les pharmaciens se doivent de prendre et d'assurer leurs responsabilités envers la jeunesse et la population adulte des pays. Leur action importante et même primordiale sur tous les plans de la lutte anti-tabac.

Les pouvoirs publics se doivent de suivre l'exemple des autres pays développés qui ont réagi très tôt au problème du tabagisme avec tous les moyens disponibles et nécessaires en vue d'enrayer cette « épidémie » qui menace et dévaste la santé de la population.

RESUME

RESUME

Le tabagisme, épidémie des temps modernes, constitue la 1^{ère} cause de mortalité prématurée dans le monde.

Les agents carcinogènes contenus dans le tabac ou ses produits de dégradation sont multiples, certains sont encore inconnus.

Le rôle du tabac sur l'incidence des cancers urologiques, bien que lourd des conséquences, est peu connu du grand public, les estimations montrent que le tabagisme pourrait expliquer 34, 7% de tous les cancers urologiques chez les femmes et 50% chez les hommes.

La quantité et le type de tabac consommé ainsi que la durée d'exposition tabagique jouent non seulement sur l'apparition de nouveaux cas de cancers de vessie, mais aussi sur leur la gravité, leur évolution et la réponse aux traitements existants.

Le lien de causalité entre la consommation de tabac et les cancers de rein, VES et l'urètre est bien établie, la corrélation dose réponse a été observée.

Les traitements actuels étant contraignants, pas forcément efficaces face à une maladie d'évolution imprévisible, la prévention par une information simple, de grande envergure du corps médical et surtout du grand public sur les cancers urologiques induits par le tabagisme est une priorité de santé public, au même titre pour d'autres cancers comme celui du poumon, de la cavité buccale, du larynx, entre autres.

ABSTRACT

The tobacco addiction, epidemic of modern time, constitutes the 1st reason of premature mortality in the world.

The carcinogenic agents contained in tobacco or its products of deterioration are numerous, some are still unknown.

The role of tobacco on the impact of the urological cancers, although heavy of consequences, is not much known by the general public, estimates show that tobacco addiction could explain 34, 7 % of all urological cancers at the women and 50 % at the men.

Quantity and type of consummated tobacco as well as length of tabagique exhibition influence not only the appearance of new cases of bladder cancers, but also on their seriousness, their evolution and the response to the existent treatments.

The causality link between tobacco consumption and the cancers of kidney, VES and urethra is well established, correlation dose response was noticed. The current treatments being constraining, not out of efficient necessity faced with an illness of unpredictable evolution, the prevention by a simple, large-scale information of the medical profession ; especially, the general public, on the urological cancers led by tobacco addiction is a preference of public health, in the same way for other cancers such as the lungs, the oral cavity, the voice box, between others.

ملخص

التدخين, وباء العصر الحديث, يمثل السبب الأول للوفيات المبكرة في العالم. ان العوامل المسببة للسرطان الموجودة في التبغ أو منتجات تفككه متعددة بعضها ما يزال مجهولا

علي الرغم من أن دور التدخين في تفشي الأورام السرطانية للجهاز البولي كبير جدا غير أنه غير معروف كفاية عند الجمهور العام, وتبين التقديرات أن التدخين يمكن أن يفسر %34,7 من الأورام السرطانية للجهاز البولي عند النساء و %50 عند الرجال.

إن نوع و كمية التبغ المستهلك و مدة التعرض للتدخين يلعبون دورا في ظهور حالات جديدة من الأورام السرطانية للمثانة, وكذا في خطورتها و تطورها و تجاوبها مع العلاجات الموجودة.

إن علاقة الربط السببية بين استهلاك التبغ والأورام السرطانية للكلي و للمسالك البولية العليا و للاليل مثة جيدا, فقد لوحظ ارتباط بين الكمية و التجاوب بما أن العلاجات الحالية ملزمة و ليس بالضرورة فعالة أمام مرض ذي تطور غير متوقع فان الوقاية بإرشاد بسيط على نطاق واسع عند مزاولي مهنة الطب و لاسيما عند عامة الجمهور, حول الأورام السرطانية للجهاز البولي الناتجة عن التدخين هي أحد أولويات الصحة العمومية. كما هو الحال بالنسبة للأورام السرطانية الأخرى كسرطان الرئة و التجويف الشفهي و الحنجرة...

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Kumra V, Markoff B. Who's smoking now? The epidemiology of tobacco use in the United States and abroad. *Clin Chest Med* 2000;21:1-9.
- 2) R-M Rouquet, le tabac : données épidémiologiques récentes et bases du sevrage tabagique, *Revue des maladies respiratoires Actualités*, volume 1, Issue 4, October 2009, pages 275-279.
- 3) CHOLLAT-TRAQUET. CLAIRE, Les femmes et le tabac, O.M.S. geneve ; 1992 ; P 1-137.
- 4) Sancho-Garnier.H. Evaluation des programmes de prévention du tabagisme *Rev. Prat* ; 1993 ; vol 43 ; N°10.
- 5) Laraqui. Chakib, Vivre sans tabac, Les guides de la médecine, P1-103, 1998.
- 6) LAGRUE. G, La toxicologie du tabac, Tabagisme au quotidien : association française : "psyc.
- 7) hologies-cancers'', xème journée le 3 et 4 décembre ; 1992 ; Nancy.
- 8) KINTZ. P ; MANGIN. P, Tabac, médicament et stupéfiants pendant la grossesse, *La presse médical* ; 1992 ; 21 ; N°44.
- 9) Roquier, Charles, Danielle Le tabagisme passif de l'enfant *Actualités pharmaceutiques* ; 1991 ; N°293.
- 10) BONNIN. FABIENNE, Le tabagisme, France ; Bensaçon ; edition CDES 25 septembre 1994.
- 11) La revue du praticien, Vol 43, N° 10, 15 Mai 1993, p 1203-1207.
- 12) Thèse de médecine C.Migeot de Baran épouse kuonemann, 1993, Université de René descartes de Paris, Etude méthodologique et biotoxicologique des promutagènes urinaires chez le fumeur.
- 13) IARC, International Agency for Research on cancer., Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 38, Tobacco smoking, IARC, Lyon, p 421, 1986.

- 14) Spiegelhalder B, Fisher S, Preussmann R, Tobacco-specific nitrosamines in mainstream smoke of west german cigarettes, influence of tar and tobacco type, In tobacco and Cancer, Perspectives in preventive research, p 23-33, 1989.
- 15) Schiltz P, La teneur en goudrons et en nicotine de la fumée des cigarettes fabriquées et vendues en France par la SEITA en 1989.
- 16) BRANELLEC. A ; LARGUE. G, La toxicologie du tabac, Rev. Prat ; 1993 ; vol 43 ; N°10.
- 17) PAILLE. F ; GILLET. C ; ALAN-FLACHET. M Le tabagisme ; épidémiologie ; pharmacologie et mécanisme de la dépendance Tabagisme au quotidien : association Française : "Psychologies cancers" Xème journée ; le 3 et le 4 décembre 1992 ; Nancy.
- 18) Lofroth G, Environmental tobacco smoke : Overview of chemical composition and genotoxic components, Mutat. Res., 222, p 73-80, 1989.
- 19) Hubert-Habart M et Kokel B, Tabac et cancers acquis et perspectives. L'actualité chimique, p403-417, 1991.
- 20) Benowitz N.L, Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine addiction, N. Med, 319, 1988, p 1318-1330.
- 21) Saulnier JL, Talbert M, Médicaments, heure, tabac et alimentation, Ed. Frison-Roche et Siden, p 236, 1988.
- 22) Guerin MR, Formation and physiochemical nature of sidestream smoke. IARC sci.Publ., 81, p11-23, 1987.
- 23) Kyerematen GA, Vesell ES, Metabolism of nicotine, Drug metabolism reviews, 23, p3-41, 1991
- 24) Chevallier J, Blum C, De Belleville AM, Bientz M, Les cahiers de médecine préventive et sociale, p7-28, 1984
- 25) Martinet Y., Bohadana A. Le tabagisme Paris ; Masson ; 2004 ; 3^{ème} éd. ; 45-48 57-60 129-142 150-180.

- 26) Aubin H.-J., Nicotine et troubles neuropsychiatriques, Paris ; Masson ; 1997 ; 4-11 14-15 33-40 62-63
- 27) Stock SL, Passive Smoking and nicotine, The lancet, 7 Novembre, p 1044, 1981.
- 28) Doolittle D.J, Rahn C.A, Lee C. K, The effects of exposure to nicotine, carbon monoxide, cigarette smoke or cigarette smoke condensate on the mutagenicity of rat urine, Mutat. Res., 260, p9-18, 1991
- 29) YACH. Derek Le tabac, Forum mondial de la santé ; vol 17 ; 1996 ; N°1
- 30) Hawkins LH, Blood carbon monoxide levels as a function of daily cigarette consumption and physical activity, British Journal Int. Med., 33, p 123-125, 1976
- 31) Guillerm R, Badre R, Hee J, Masuret G, Composition de la fumée de tabac, Analyse des facteurs de nuisance, Revue de tuberculose et de pneumologie, 36, p187-208, 1972
- 32) PIGEARIS. BERNARD, Pathologies liées au tabac, Objectif médical ; N° 78 ; 1990
- 33) LAGRUE. G ; DEMARA. B, Comment évaluer et traiter la dépendance tabagique Presse médical ; 1991 ; 20 ; 1562 ; 1566.
- 34) Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé, Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de, l'aide à l'arrêt au tabac. Argumentaire, 2003 ; 12-15.
- 35) Preussman R, N-nitroso compounds and tobacco, related cancers, concluding remarks, In Tobacco and Cancer-perspectives in preventive research-Eds Maskens et coll, Elsevier Science Publishers, p59-60, 1989.
- 36) Commission Européenne, Existe-t-il des gènes du tabagisme ? Des scientifiques européens découvrent un premier élément plaidant pour une dépendance génétique à la nicotine., Communiqué de presse du 3 avril 2008
- 36) OMS : Aide mémoire L'épidémie de tabagisme : Dimensions sanitaires Aide mémoire ; N°155 ; Mai 1997

- 37) CORNIER. S ; LARGUE. G, La nicotine : une substance psycho-active ; un produit dopant, Presse médicale ; 1996 ; 25 ; N°16.
- 38) OMS : AIDE MEMOIRE, Epidemie de tabagisme : bien plus qu'un problème de santé, Aide mémoire ; N° 155 ; Mai 1997.
- 39) O'malley K J, Lynch T H, Mothersill C E, Seymour C B, Harney J V, Murphy D M, p53 protein expression and increased sscp mobility shifts in the p53 gene in bladder urothelium cultured from smokers, The Journal of Urology, vol.157, n°4, Suppl., Wednesday, April 16, p451, 1997
- 40) Cornuz J, Zellweger J.-P., Conseils aux fumeurs : mise à jour épidémiologique et clinique, Rev Med Suisse ; 2006 ; 2 ; 1683-1688
- 41) Expertise collective. Tabac : comprendre la dépendance pour agir. Paris : les éditions INSERM, 2004, P473
- 42) Noel J C, Zlotta A R, Bonnal J L, Fayt I, Haot J, Schulman C, A functional p53 proteines present in the majority of high grade transitional of carcinoma of the bladder, British Journal of Urology, 80, Suppl.2, p71, 1997.
- 43) Pierre wojciechowski, la fumée de cigarette : données toxicologiques récentes, thèse de pharmacie, 2007
- 44) Tabac et santé : les faits. Aide Mémoire. N° 221, 1999. 2p
- 45) Dautzenberg Bertrand, Les chiffres clés du tabagisme en France, Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition- Vol.13- N°2-mars-avril 2009.
- 46) El Rhazi K, Nejari C, Berraho M, Serhier Z, Tachfouti N, El Fakir S, Benjelloun M, Slama K., Inequalities of smoking profile in Morocco: The role of educational level, The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Mai 2008.
- 47) Philippe Fenoglio, Veronique Parel, Pierre Kopp, The Social Cost of Alcohol, Tobacco and Illicit Drugs in France, 1997 European Addiction Research, Vol. 9, n ° 1, 2003
- 48) Wright SC, Zhong J, Zheng H, Larrick JW. Nicotine inhibition of apoptosis suggest a role in tumor promotion. FASEB J 1993; 7: 1045-51.

- 49) C. PINGET, J. CORNUZ, Taxation du tabac : enjeux économiques et de santé publique, Rev. Epidém. et santé publ., 1999, 47, 465-472.
- 50) Hill C., Conséquence du tabagisme sur la santé, dans le tabagisme (sous la dir. Y. Martinet, A. Bohadana), 3ème éd., Masson, Paris, 2004.
- 51) Centre international de la recherche sur le cancer. Les monographies du CIRC sur les l'évaluation du risque cancérigène de produits chimiques sur l'homme, vol 38 ; Lyon : CIRC, 1986 : 127-35
- 52) Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfelds AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer : a meta-analysis. Int J Cancer 2008 ; 122 : 155-64.
- 53) Morrison As. Advances in the etiology of urothelial cancer, Urol Clin North Am 1984 ; 11 ; 557-66.
- 54) Dolin PJ. An epidemiological review of tobacco use and bladder cancer. J smoking Related Dis 1991 ; 2 ; 129-43.
- 55) Maurice P. A, Zeegers, Frans E, S, Tan, Elisabeth Dorant, Pier A, Van den Brandit, The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk, A méta-analyse des études épidémiologiques , Cancer august 1, 2000/vol 89/N°3.
- 56) Coupland CAC, Forman D, Chilvers CED, Davey G, Pike MC, Oliver RTD. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). Cancer Causes Contr 2004;15:277-83.
- 57) Camey M, Centre Médico-chirurgical Foch, Suresnes, Le Cancer de vessie, Tempo Medical, n°313, Juin 1988
- 58) IARC, International Agency for Research on Cancer, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, p1-42, Suppl 7, Tobacco smoking IARC, Lyon, 30-73, 1987.
- 59) Vineis P et Caporaso N ; Tobacco and cancer = Epidemiology and the laboratory ; Environ. Health Perspect., vol. 103, n° 2, February 1995, p 156-160
- 60) IARC, International Agency for Research on Cancer. Monographs on the humans, 32, Tobacco smoking, IARC, Lyon, p37-62, 1983

- 61) Jurvis.M.J., Nouveautés thérapeutiques dans l'acide à l'arrêt du tabac, Sem. Hôp.Paris, 1994, 70, 13, 14.
- 62) Dirheimer G, Cancérogènes chimiques et ADN, Liaison covalente et modifications chimiques, Ann. Biol. Clin, 44, p647-655, 1986
- 63) Marie E. Fondrevelle, Bernadette Kantelip, Robert E. Reiter, Dominique K. Chopin, Jean P. Thiery, Franck Monnier, Hugues Bittard, Hervé Wallerand, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations Volume 27, Issue 3, Mai-Juin 2009, pages 268-276
- 64) Yoshino, K. et S. Takuro Fumihiro *et al.*, L'induction de transition épithélio-mésenchymateuse gènes liés par le benzo [a] pyrène dans les cellules de cancer du poumon, *Cancer* 110 (2) (2007), pp. 369-374
- 65) Coulange C-Rossi D, La revue du praticien (Paris), 1997, 47, p369-373, Epidemiologie et diagnostic des tumeurs de vessie
- 66) Hecht SS, Hoffmann D, Tobacco-Specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*, 9, p875-884, 1988
- 67) Miller EC, Miller JA, Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules, *Cancer*, 47, p2327-2345, 1981
- 68) Vineis P ; Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk-I= bladder cancer ; *Eur. J. Cancer*, 27 (11), 1991, p 1491-1493
- 69) Bos R.P et Handerson P.T, Genotoxic risk of passive smoking, *Rev. Enviro. Health*, 4(2), p161-178, 1984
- 70) Hellmer L, BolcsFoldi G, An evaluation of the E.coli K-12 Uvr B/Rec A, DNA repair host mediated assay II, In vivo results for 36 compounds tested in the mouse, *Mutat. Res.*, 272, p161-173, 1992
- 71) Angenot L, Composition de la fumée de tabac, *J. pharm. Belg.* 38, 1983, p172-180
- 72) Matsukura M-N., Willet J., Miyashita M., Tafée B., Hoffmann D., Walden C., Puck TT, Harris CC, Detection of direct mutagenicity of cigarette smoke condensate in mammalian cells, *carcinogenesis*, 12, p685-689, 1991

- 73) Ames Bruce N, Gold Lois S, the causes and prevention of cancer=gaining perspective, *Environnemental health, Perspective*, Vol 105-Supplément 4-Juin 1997, p865-873
- 74) Kuenemani- Migeot C, Callais F, Momas I, Festu B, Urinary promutagens of smokers= Comparison of concentration methods and relation to cigarette consumption, *Mut., Res.*, 368, p141-147, 1996
- 75) Yamasaki E, Ames BN, Concentration of mutagens from urine by adsorption with the nonpolar resin XAD 2 : Cigarette smokers have mutagenic urine. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA*, 74, p 3555-3559, 1997
- 76) Connor T.H, Sadagopa Ramanujam V.M, Ward J. B, Legator M.S, The identification and characterization of a urinary mutagen resulting from cigarette smoke, *Mutat.Res.* 113, 1983, p161-172
- 77) Kawano H, Inamasu T, Ishizawa M, Ishimshi N, Kumazawa J, Mutagenicity of urine from young male smokers and non smokers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 59, p1-9, 1987
- 78) Kriebel D, Henry J, Gold JC, Bronsdon A, Commoner B, The mutagenicity of cigarette smokers'urine, *J. Environ. Pathol. Toxicol* 6, p157-170, 1985
- 79) Kado N, Manson C, Eisenstadt E, Hsie HD, The kinetics of mutagen excretion in the urine of cigarette smoking, *Mutat.Res.*, 157, p227-233, 1985
- 80) Kobayashi H, Hayatsu H, A time course study on mutagenicity of smokers urine, *G. Ann.* 75, p489-493, 1984
- 81) Granella M, Priante E, Nadrini B, Bono R et Clonfero E, Excretion of mutagens, nicotine and its metabolites in urine of cigarette smokers, *Mutagenesis*, Vol.11, n°2, p207-211, 1996
- 82) Doolittle D.J, Rahn C. A, Burger G.T, Davis R, Debethizy J.D, Howard G, Lee C.K, Mc Karns S.C, Riccio E Robinson J, Reynolds J, Hayes A W, Human urine mutagenicity study comparing cigarettes which burn or only heat tobacco, *Mutat.Res.*, 223, p221-232, 1989

- 83) Tuomisto J, Kolonen S, Sorsa M.E., Nisto P., No difference between Urinary mutagenicity in smokers of low tar and medium tar cigarettes= a double blind cross-over study, Arch. Toxicol, Suppl.9, p115-119, 1986
- 84) Mohtashamipur E, Norpoth K, Leider F, Urinary excretion of mutagens in smokers of cigarettes with various tar and nicotine yields, black tobacco and cigars, Cancer letters, 34, p103-112, 1987
- 85) Vineis P, Talaska G, Malaveille C, Bartsch H, Martone T, Sithisarankul P., Strickland P. DNA adducts in urothelial cells= Relationship with biomarkers of exposure to arylamines and polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco smoke. International Journal of Cancer, 1996, 65/3, p 314-316
- 86) Gravas S, Bosinakou I, Syrigos K N, Leventis A, Fasoulakis Ch, Parigori P, Angelopoulou R, Kehayas P, Basic fibroblast growth factor in urine of bladder cancer patients, British Journal of Urology, 80, Suppl.2, p67, 1997
- 87) Izadifar V, De Boer WJ, Beurton D, Abbou C et Choping D, Expression and functional analysis of transforming growth factor β 1 and its receptors in normal human urothelium and human transitional cell carcinomas (TCC), British Journal of Urology, 80, Suppl.2, p72, 1997
- 88) Hayatsu H, Arimoto S, Negish T, Dietary inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis, Mutat.Res.202, p429-446, 1988
- 89) Hermann M, Synergistic effects of individual polycyclic aromatic hydrocarbons on the mutagenicity of their mixtures, Mutat. Res. 190, p 399-409, 1981
- 90) Fleischmann R, Remmer H, Starz U, Introduction of cytochrome p448 isoenzymes and related glucuronyl transferases in the human liver by cigarette smoking, Eur.J. Clin. Pharmacol.30, p475-480, 1986
- 91) Burgaz S, Iscam A, Buyukbingol Z, Bozkurt A, Karakaya A.P, Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers, Mutation Research 335, 1995, p163-169
- 92) Randerath E, Mittal D, Randerath K, Tissue distribution of covalent DNA damage in mice treated dermally with cigarette "tar"= preference for lung and heart DNA, Carcinogenesis, 9, p 75-80, 1988.

- 93) Hoffmann D, Hoffmann I, Significance of exposure to sidestream tobacco smoke, IARC Sci Publ.81, p3-7, 1987
- 94) Hoffmann D, Haley N J, Brunnemann K.D, Tobacco sidestream smoke= uptake by nonsmokers, Preventive Med., 13, p 608-617, 1984
- 95) Curigliano G, Zhan Y J, Wang L Y, Flaminig, Alcini A, Ratto C, Guistacchini M, Alcini E, Cittadini A, Santella R M, Immunohistochemical quantitation of 4-aminobiphenyl DNA adducts and p53 nuclear overexpression in T1 bladder cancer of smokers and nonsmokers carcinogenesis, Vol.17, n°5, p911-916, 1996.
- 96) Shiels MS, Rohrmann S, Menke A, et al. Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. Cancer Causes Control 2009;20:877-86.
- 97) Zhang Z, Sarkis A S, Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Melamed J, Aprikian A, Pollack D, Sheinfeld J, Herr H W, Fair W R, Reuter V E., Begg C, Tobacco smoking, Occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer, Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Vol. 3, January/February 1994, p19-24
- 98) Thèse de Serge Mollier, médecine, Juin 1996, Académie de Grenoble, les tumeurs de vessie stade pT1, Etude rétrospective de facteurs pronostiques à propos de 106 observations.
- 99) Kannio A, Ridanpää M, Koskinen H, Partanen T, Anttza S, Collan Y, Hietanen E, Vainio H and Husgafvel- Pursiainen K, A molecular and Epidemiological Study on bladder cancer= p53 mutations, tobacco smoking and occupational Exposure to Asbestos, Cancer Epidemiology, biomarkers and Prevention, vol.5, p 33 à 39 January 1996
- 100) Office Française de prévention du tabagisme ; Morbidité et mortalité liées au tabac et à l'alcool. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dd05mat.pdf> Consulté le 10 mars 2009.
- 101) Chinegwundoh F. I et Kaisary A.V. Polymorphism and Smoking in bladder carcinogenesis, British Journal of Urology, 1996, 77, p672-675

- 102) Vineis P, Ronco G Interindividual variation in carcinogen metabolism and bladder cancer risk; *Environ. Health-perspect.*, 1992, vol.98, p 95-99
- 103) Yu M C, Ross R K, Chan KK., Henderson B E, Skipper P L, Tannenbaum S R., Coetzee G A, Glutathione- S- transferase M1 genotype affects aminobiphenyl hemoglobin adduct levels in White, Black and Asian smokers and nonsmokers, *Cancer Epidemiology, biomarkers and prevention*, vol. 4, December 1995, p 861-864
- 104) Rish A, Wallace DMA, Bathers S, Sim E, Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer, *Human Molecular Genetics*, 1995, Vol 4, n°2, p231-236.
- 105) Brock-Möller J, Cascorbi T, Kerb R, Roots I, Combined analysis of inherited polymorphisms in Arylamine N-acétyltransférase2, Glutathion-S-transferase M1 and T1, Microsomal Epoxide Hydrolase, and cytochrome p450 enzymes as modulators of bladder cancer risk, *Cancer Research* 56, p3915-3925, September1, 1996
- 106) Lafuente A, Zakahary MM, El-Aziz MAA, Ascaso C, Lafuente MJ, Trias M, Carretero P, Influence of smoking in the glutathion-S-transferase M1 déficiency-associated risk for Squamous cell carcinoma of the bladder in schistosomiasis patients in Egypt. *British Journal of cancer*, 1996, 74, p836-838
- 107) Lafuente A, Pujol F, Carretero TP, Trias M, Trush MA, Myeloperoxydase activity and whole blood chemilimine-scence in bladder cancer-influence of smoking, *Exp.Toxic Pathol*, 1994, 46, p471-476
- 108) Skipper PL, Tannenbaum SR, Molecular dosimetry of aromatic amines in human populations. *Environ. Health Perspectives*, 1994, Vol.102, Suppl.6, p17-21
- 109) Hall M, Forrester LM, Parkers DK, Grover PL, Wolf CR, Relative contribution of various forms of cytochrome p450, The metabolism of benzo(a)pyrene by human live microsomes, *Carcinogenesis*, 10, p1815-1821, 1989
- 110) Ruddon RW, Cohen AM, Alteration of enzymes activity in rat liver following acute and chronic administration of nicotine, *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 16, p 613-625, 1970

- 111) Uchida T, Wang C, Wada C, Iwamura M, Egawa S, Koshiba K, Microsatellite instability in transitional cell carcinoma of the urinary tract and its relationship to clinicopathological variables and smoking, *Int J. Cancer, Pred. Oncol*, 69, 1996, p142-145
- 112) Wright SC, Zhong J, Zheng H, Larrick JW. Nicotine inhibition of apoptosis suggest a role in tumor promotion. *FASEB J* 1993; 7: 1045-51
- 113) Kihara M, Kihara M, Case-control study on the relationship of CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms with bladder cancer patients, *British Journal of Urology*, 1997, 80, Suppl. 2
- 114) Landi MT, Zocchetti C, Bernucci I, Kadlubar FF, Tannenbaum, Skipper P, Bartsch H, Malaveille C, Shields P, Caporaso NE, Vineis P, Cytochrome p450 1A2 : Enzyme induction and genetic control indetermining 4-aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels, *Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prov.*, 1996, Septembre, Vol 5(9), p 693-8
- 115) Vineis P, Caporaso N, Tannenbaum SR, Skipper PI, Glogowski J, Bartsch H, Coda M, Talaska G, Kadlubar F ; Acetylation phenotype, carcinogen-hemoglobin adducts, and cigarette smoking ; *Cancer research*, 50(10), 1990, p 3002-3004
- 116) Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates- report on forty-four months of follow-up of 187, 783 men. II. Death rates by cause. *JAMA* 1958 ; 166 : 1294-308.
- 117) US Departement of Health and Human services. The health consequences of smoking : cancer. A report of the Surgeon General. Bethesda, MD : USDHHS ; 1982
- 118) International Agency for Research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38, Tobacco smoking. Lyon : IARC ; 1986
- 119) Paolo Boffetta ; Tobacco smoking and risk of bladder cancer ; *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008 ; 42 (suppl 218) : 45-54
- 120) Ziya Kirkali ; Bladder cancer : Epidemiology, staging, grading and diagnosis. *J. Urology*. 2005.07.062

- 121) Devesa S, Grauman D, Blot W, et Al ; Cancer surveillance series : Changing geographic patterns of lung cancer mortality in the United States, 1950 through 1994. J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 : 1040-50.
- 122) Dominique S, Michaud, SC. D ; Seminar article : chronic inflammation and bladder cancer. Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations 25 (2007) 260-268. Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115, USA.
- 123) Silverman D, Hartage P, Morrison A, et Al ; epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1992 ; 6 : 1-30.
- 124) Silverberg. E Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. Cancer 1987 ; 50 : 692-717
- 125) Irani Jacques, Tumeur urothéliales, Progrès en Urologie (2004), 14, 957-996
- 126) Benhamou E, Laplanche A, Wartelle M et coll. Statistiques de santé. Incidence des cancers en France. 1978-1982. Edition INSERM. Paris. 1990
- 127) Al Hilal M. Etude : 2pidemiologie du cancer (Malades de L'INO entre 1985-2002). Le cancer au Maroc, 05, 2005.
- 128) Fair (W.R), Fuks (Z.Y), Schmer (M.I), Cancer of the urethra and penis. In : De Vita, Hellman S, Rosenberg SA, eds., Principales and fracture of oncology. 4^{ème} ed. Lippincott Company., 1993, 36, 1114-1125.
- 129) Ries Lag, Harkins D, Krapcho M, et Al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda (MD) : National Cancer Institute, 2006. Available at : <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2003>.
- 130) Desgrandchamps Francois ; Epidemiologie des tumeurs épithéliales de vessie. Prog. Urol., 2003 ; 13 : 947-968.
- 131) Rezvani A, Doyon F, Flamant R. Statistiques de santé. Atlas de la mortalité par cancer en France. Edition INSERM. Paris. 1986.
- 132) Al Hilal M. Pronostic des Cancers en Fonction de leurs Stades Cliniques 05-2007.

- 133) Habuchi T., Takahashi R., Yamada H., Ogawa O., Kahedi Y., Ogura K., Hamazaki S., Toguchida J., Ishizaki K., Fujita J., Sugiyama T., Yoshida O. Influence of cigarette smoking and schistosomiasis on p53 gene mutation in urothelial cancer. *Cancer Res.*, 1993, 53, 3795-3799.
- 134) Kantor, A. F., P. Hartge, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res*, 1988, 48 (13) : 3853-5.
- 135) Ramchurren N., Cooper K., Summerhay E S I . C. Molecular events underlying schistosomiasis-related bladder cancer. *Int. J. Cancer*, 1995, 62, 237-244.
- 136) International Agency for research on cancer (IARC). Tobacco ; a Major International Health Hazard. Lyon : IARC ; 1986.
- 137) Cohen, S. M. and S.L.Johansson. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 1992. 19(3) : 421-8.
- 138) Wynder EI, Goldsmith R ; The epidemiology of bladder cancer ? A second look. *Cancer* 1977 ; 40 : 1246-1268.
- 139) Moller Jensen et al, Etude cas-témoins du cancer de la vessie à Copenhague= Rôle du tabagisme dans les tumeurs invasives ou non invasives de la vessie, *Urology Digest*, n°8, 1987, p 15
- 140) Raitanen MP, Tammela TLJ, Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder, *British Journal of Urology*, 76, 1995, p 470-474
- 141) Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TLJ, Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder isoenzyme (class mu) and susceptibility to smoking related cancers
- 142) Momas I, Daures JP, Festy B, Bontoux J., Gremy F, bladder cancer and black tobacco cigarette smoking, Some results from a French case-control study, *European Journal of epidemiology*, 10, p599-604, 1994

- 143) Sorahen T, Lancashire Sole G, Urothelial cancer and cigarette smoking= findings from a regional casecontrolled study, *British Journal of Urology*, 74, 1994, p753-756
- 144) Stephane Bernardini, facteurs de risque des tumeurs vésicales à l'exclusion des risques professionels ; *Progrès en Urologie* (1003), 13, 1209- 1214
- 145) Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S, et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer causes Control* 2001 ; 12 ; 411-7.
- 146) Bartsh H, Ohshima H, Pignatelli B, inhibitors of endogenous nitrosation, Mechanisms and human cancer prevention, *Mutat.Res.*, 202, 1988, p307-324
- 147) Khan PK, Sinha SP, Antimutagenic efficacy of higher doses of vitamine C, *Mutat.Res.* 298, p157-161
- 148) Minnunni M, Woller U, Mueller O, Pfeifer A, Aeschbacher HU, Natural antioxydants as inhibitors of oxygen species inducted mutagenicity, *Mut.Res.*, 269, p193-200, 1992
- 149) Simic MG, 1988, Mechanisms of inhibition of free-radical processes in mutagenesis and carcinogenesis, *Mutat., Res.* 202, p377-386, 1988
- 150) Harris RE, Hebert JR, Wynder EL. Cancer risk in male veterans utilising the Veterans Administration Medical System. *Cancer* 1989; 64: 1160-8
- 151) Klein D, Girard AM, Cabarro C, Debry G, Présence de nitrosamines volatiles dans l'alimentation, colloque nitrates, nitrites et composés N-nitrosés dans l'alimentation de l'homme, *Ann. Nutr. Alim*, 34, 1980
- 152) Slattery ML, Schumacher MC, West DW, Robison LM, Smoking and bladder cancer, The modifying effect of cigarettes on other factors cancer, 61(2), p 402-408, 1988
- 153) Engeland A, Anderson A, Haldorsen T, Trettis, Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer=28 years follow up of 26000 Norwegian men and women. *Cancer causes and control*, vol 7, 1997, p 497-506

- 154) Salminen E, Pukkala E, Teppo L, Bladder cancer and risk of smoking related cancers during follow-up, the Journal of Urology, vol 152, p1420-1423, November 1994
- 155) Sterling T D, PhD Weinkam J, DSc Rosenbaum W, Why are the occupational and smoking risks for bladder cancer not confounded ? An Epidemiologic Puzzle, JOEM, vol 37, n°9, September 1995
- 156) SCHLEHOFER B., HEUER C., BLETTNER M., NIEHOFF D., WAHRENDORF J. Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. Int. J. Epidemiol., 1995, 24, 51-57.
- 157) Lopez-Abente G, Gonzalez CA, Errezosa M, Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type and bladder cancer in Spain, Am. J. Epidemiol, 1991, 134, p830-839
- 158) Marret LD, Meiggs LV, Flannery JT, Bladder cancer in Connecticut= the role of cigarette smoking and other risk factors. Cancer Med, 1985, 49, p718-726
- 159) GODLEY P. : Renal cell carcinoma. Curr. Opin. Oncol., 2002 ; 14 : 280-285.
- 160) ORTH S.R., RITZ E. : The renal risks of smoking : an update. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2002 ; 11 : 483-488.
- 161) DHOTE R., PELLICER-COEURET M., THIOUNN N., DEBRÉ B., VIDAL-TRECAN G. : Risk factors for adult renal cell carcinoma : a systematic review and implications for prevention. BJU International, 2000 ; 86 : 20-27.
- 162) MCLAUGHLIN J.K., LIPWORTH L. : Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin. Oncol., 2000 ; 27 : 115-123
- 163) HUNT, J. D., VAN DER HEL, O. L., MCMILLAN, G. P., BOFFETTA, P., BRENNAN, P.: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta analysis of 24 studies. Int J Cancer, 114: 101, 2005.
- 164) MEJEAN, A., ANDRE, M., DOUBLET, J. D., FENDLER, J. P., DE FROMONT, M., HELENON, O., LANG, H., NEGRIER, S., PATARD, J. J., PIECHAUD, T.: Cancer du rein. Prog Urol, 14: 997, 2004

- 165) LIPWORTH, L., TARONE, R. E., MCLAUGHLIN, J. K.: The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*, 176: 2353, 2006
- 166) JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J., SMIGAL, C., THUN, M. J.: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 56: 106, 2006
- 167) MATHEW, A., DEVESA, S. S., FRAUMENI, J. F., JR., CHOW, W. H.: Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev*, 11: 171, 2002
- 168) Joseph K. Mclaughlin, Loren Lipoworth, Robert E. Tarone, Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma, *Seminars in Oncology*, Volume 33, Issue 5, October 2006, pages 527-533
- 169) Haillet O, Lanson Y. Epidemiology and detection of renal cell cancer in adults, *Rev Prat*, 1992 mai 15 ; 42 (10) ; 1211-5
- 170) FLAHERTY, K. T., FUCHS, C. S., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M. J., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C., CURHAN, G. C.: A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*, 16: 1099, 2005.
- 171) Lindblad P, Adami H-O., Kidney cancer. 2002; 467-85.
- 172) Doll R. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull* 1996; 52: 35-49. Links .
- 173) Bulgheroni P, Costa D, Sbarbati M, Bulgheroni A. Tobacco smoking and renal-cell carcinoma. An overview. *Contrib Nephrol* 2000; 130: 134-5. Links
- 174) MUSCAT J.E., HOFFMANN D., WYNDER E.L. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer*, 1995, 75, 2552-2557.40. PAGE N.P., MEHLMAN M. Health effects of gasoline refueling vapors and measured exposures at service stations. *Toxicol. Ind. Health*, 1989, 5, 869-890.
- 175) Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK, Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 May;7(5):429-33

- 176) COUGHLIN SS., NEATON JD., RANDALL B., SENGUPTA A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screening for the multiple risk factor intervention trial. *Cancer*, 1997, 79, 11, 2171-2177
- 177) LA VECCHIA C., NEGRI E., D'AVANZO B. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 1990, 50, 5231-5233.
- 178) MUSCAT J.E., HOFFMANN D., WYNDER E.L. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer*, 1995, 75, 2552-2557.
- 179) SCHLEHOFER B., HEUER C., BLETTNER M., NIEHOFF D., WAHRENDORF J. Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. *Int. J. Epidemiol.*, 1995, 24, 51-57.
- 180) Arnaud MEJEAN, Jean-Michel Correas, Bernard ESCUDIER, Marc de FROMONT, Hervé LANG, Jean-Alexandre LONG, Yann NEUZILLET, Jean-Jacques PATARD, Thierry PIECHAUD, Tumeurs du Rein, *Progrès en Urologie* (2007), 17 1101-1144
- 181) Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323-9.
- 182) CHIU B.C., LYNCH C.F., CERHAN J.R., CANTOR K.P. : Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann. Epidemiol.*, 2001 ; 11 : 28-37.
- 183) Sporadic upper urinary tract urothelial cell carcinomas: Identification of interaction between toxic carcinogens and individuals genetic susceptibility, *Progrès en Urologie* sous presse. Epreuves corrigées par l'auteur. Disponible en ligne depuis le samedi 28 novembre 2009
- 184) Encyclopédie Médico-Chirurgicale 18-098-A-10, les tumeurs de la voie excrétrice supérieure, 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.
- 185) Mazeman. E, Gilliot. P, Le maitre. L. Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure. EMC, 1992, 18098A10.

- 186) Mazeman. E. les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (rapport du congrès de l'AFU). *J. Urol. Nephrol*, 1972, 78, 1-220.
- 187) Mazeman E. Tumours of the upper urinary tract, calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 1976 ; 2 : 120-126
- 188) Morgan Rouprêt, Olivier Cussenot, Carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure: Nouveaux concepts pour la prise en charge La Presse Médicale, Volume 34, Issue 8, April 2005, Pages 601-607
- 189) Leder. R. A, Dunnick. N. R. Urinary transitional cell carcinoma. *Ajr*, 1990, 155, 713-722.
- 190) Ross RK, Paganini-Hill A, Landolph J, Gerkins V, Henderson BE. Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 1045-1048
- 191) Liaw. K. L, Linet. M. S, Mc Lauchlin. J. K et Al. Possible relation between hypertension and cancers of the renal pelvis and ureter. *Int. J. Cancer*, 1997, 70, 265-268.
- 192) McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, Ross RK, Schoenberg JB, YuMCet al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 254-257
- 193) Ross. R. K, Paganini-Hill. A, Landolph. J et Al. Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter ? *Cancer. Resp*, 1989, 49, 1038-1044
- 194) Nabila Salama, les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (a propos de 17 cas), thèse pour l'obtention du Doctorat en médecine N° 316/1999.
- 195) Levine (R. L), Urethral cancer, *Cancer*, 1980, 45, 1965-1968
- 196) Hopkins (S.C), Nag (S.K), Soloway (M.S). Primary carcinoma of male urethra. *Urology.*, 1984, 23 (2), 128-133.

- 197) Pontes (E), Tefilli (M.V), Gheiler (E.L), Shekarriz (B), De Olivera (J.G), Tiguert (R), Grignon (D), Primary adenocarcinoma of the urethra with metastasis to the glans penis : *Urology.*, 1998, 52, 517-519.
- 198) LANDIS S.H., MURRAY T., BOLDEN S., WINGO P.A. : Cancer statistics ; 1999 *CA Cancer J. Clin.*, 1999 ; 49 : 8.
- 199) LYNCH D.F., PETTAWAYC. : Tumors of the penis. Pp 2945-2981. In Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaughan E, Wein AJ eds *Campbell's Urology*. Saunders Philadelphia 2003.
- 200) Rabii (R), Hafiani (M), Rais (H), Debbagh (A), Bennani (S), Benjelloun (S), Carcinome urothélial primitif de l'urètre, *Ann. Urol.*, 1998, 32, 45-48.
- 201) Boulduan (J.P), Farah (N), Primary urethral neoplasme : review of 30 cases. *J.Urol.*, 1981, 125, 198-200.
- 202) Langlois (N.E), Macclinton (S), Miller (I.D), An unusual presentation of transitional cell carcinoma of the distal urethra. *Histopathology.*, 1992, 21, 482-484.
- 203) Fair (W.R), Fuks (Z.Y), Schmer (M.I), Cancer of the urethra and penis. In : De Vita, Hellman S, Rosenberg SA, eds., *Principales and fracture of oncology*. 4^{ème} ed. Lippincott Company., 1993, 36, 1114-1125.
- 204) Pirkamenos (D), Stavropoulos (N.I), Polychronopoulos (D), and Al, Primary transitional cell carcinoma of anterior male urethra : a rare case. *Acta. Urol. Belg.*, 1991, 59, 109-111.
- 205) Soret (J.Y), Rognon (L.M), *Tumeurs de l'urètre masculin*. EMC (Paris), 1982, 18374, A10, 7p.
- 206) Ying-Hsu Chang, Cheng-Keng, Chuang, Kwai-Fond (N.G), and Shuen-Kuei Liao, Urethral metastasis from a colon carcinoma, *Urology.*, 2007, 69, 575. e1-575. e3.
- 207) IARC. Genetic and related effects. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, tobacco smoke and involuntary smoking 2004;83:1103-17.

- 208) Moulard Durdux (C), Cancer de l'urètre, Document Medespace., 1999.
- 209) Kaplan (G.W), Bulkey (G. J) Grayhack (J. T), Carcinoma of the male urethra, J. Uro., 1967, 98, 365-371.
- 210) Nicolas MOTTET, Epidémiologie du cancer du pénis, Progrès en Urologie (2003), 13, 1237
- 211) Dailing JR, Sherman KJ, Hislop TG et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. Am J Epidemiol 1992; 135: 180-9
- 212) Harris RE, Hebert JR, Wynder EL. Cancer risk in male veterans utilising the Veterans Administration Medical System. Cancer 1989; 64: 1160-8
- 213) Hellberg D, Valentin J, Eklund T, S. Nilsson, Penile cancer: is there an epidemiological risk for smoking and sexual behaviour? Br Med J 1987; 295: 1306-8
- 214) Jean-Charles Soria, Christine Theodore, Alain Gerbaulet, Carcinome épidermoïde de la verge, Bull Cancer 1998 ; 85 (9) : 773-84.
- 215) Harish K. et R. Ravi, The role of tobacco in the penile carcinoma, British Journal of Urology (Londres), Vol 75, N° 3, 375-377, Mars 1995.
- 216) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
- 217) Joanne L. Watters, Yikyung Park, Albert Hollenbeck, Arthur Schatzkin, and Demetrius Albanes, Cigarette Smoking and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(9). September 2009.
- 218) Ke ZU. Edward Giovannucci, Smoking and aggressive prostate cancer : a review of the epidemiologic evidence. Cancer Causes Control, 2009, 20 : 1799-1810.
- 219) Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC, Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 1999 Ap ; 8 (4 pt 1) :277-82.

- 220) Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:115-25.
- 221) Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1310-6.
- 222) Rodnguez C, Tatham LM, Thun MJ, Calle EE, Heath CW, Jr. Smoking and fatal prostate cancer in a large cohort of adult men. *Am J Epidemiol* 1997;145:466-75.
- 223) Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the Health Professionals Follow-Up Study. *Int J Cancer* 2007;121:1571-8.
- 224) Gong Z, Agalliu I, Lin D, Stanford J, Kristal A. Cigarette smoking and prostate cancer-specific mortality following diagnosis in middle-aged men. *Cancer Causes Control* 2008;19:25-31.
- 225) Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:604-9.
- 226) Rohrmann S, Genkinger JM, Burke A, et al. Smoking and risk of fatal prostate cancer in a prospective U.S. study. *Urology* 2007;69:721-725.
- 227) Batty GD, Kivimaki M, Gray L, Davey Smith G, Marmot MG, Shipley MJ. Cigarette smoking and site-specific cancer mortality: testing uncertain associations using extended follow-up of the original Whitehall study. *Ann Oncol* 2008;19:996-1002.
- 228) Anetor JI, Ajose F, Anetor GO, Iyanda AA, Babalola OO, Adeniyi FA, Cadmium ratio élevé entre le zinc chez les fumeurs de cigarettes: implications potentielles en tant que biomarqueur de risque de cancer de la prostate, Niger *J Physiol Sci.* 2008 Jun-Dec, 23 (1-2) :41-9.
- 229) Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2006;391:603-13.

- 230) Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA. Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *Am J Epidemiol* 1988;128:796–805.
- 231) Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1310–6.
- 232) Renehan AG, Atkin WS, O'Dwyer ST, Shalet SM. The effect of cigarette smoking use and cessation on serum insulin-like growth factors. *Br J Cancer* 2004;91:1525–31.
- 233) Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363:1346–53.
- 234) RoddamAW, AllenNE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12p prospective studies. *Ann Intern Med* 2008;149:461–71.
- 235) Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003;170:5–11.
- 236) Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006;118:3099–111.
- 237) Engholm G, Storm HH, Ferlay J, et al. NORDCAN: cancer incidence and mortality in the Nordic countries. Version 3.0. Association of Nordic Cancer Registries; 2007. <www.ancr.nu>.
- 238) Jacobsen R, Møller H, Thoresen SØ, Pukkala E, Krøgger Kjær S, Johansen C. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. *Int J Andrology* 2006;29:199–204.
- 239) Nicholson PW, Harland SJ. Inheritance and testicular cancer. *Brit J Cancer* 1995;71:421–6.

- 240) Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to heritable and environmental etiology. *Brit J Cancer* 2004;90:1765-70.
- 241) Grotmol T, Weiderpass E, Tretli S. Conditions in utero and cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2006;21:561-70.
- 242) Ekblom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin Cancer Biol* 1998;8:237-44.
- 243) Pottner LM, Brown LM, Hoover RN, et al. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:377-81.
- 244) Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Prenatal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer* 2000;87:438-43.
- 245) Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005;116:331-9.
- 246) Akre O, Ekblom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular seminoma and non-seminoma in relation to perinatal characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 883-9.
- 247) Møller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Contr* 1997;8:904-12.
- 248) Clemmesen J. Is pregnancy smoking causal to testis cancer in sons? A hypothesis. *Acta Oncol* 1997;36:59-63.
- 249) Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekblom A. Maternal lung cancer and testicular cancer risk in the offspring. *Cancer Epid Biomarkers Prev* 2003;12:643-6.
- 250) Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, Askling J, Ekblom A, Akre O. Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *Int J Cancer* 2004;109:941-4.
- 251) Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Prenatal and familial associations of testicular cancer. *Brit J Cancer* 1987;55:571-7.

- 252) Møller H, Skakkebaek NE. Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case control studies in Denmark. *Int J Cancer* 1996;66:287-93.
- 253) Coupland CAC, Forman D, Chilvers CED, Davey G, Pike MC, Oliver RTD. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). *Cancer Causes Contr* 2004;15:277-83.
- 254) McGlynn KA, Zhang Y, Sakoda LC, Rubertone MV, Erickson RL, Graubard BI. Maternal smoking and testicular germ cell tumors. *Cancer Epidem Biomarkers Prev* 2006;15:1820-4.
- 255) Pettersson A, Akre O, Richiardi L, Ekblom A, Kaijser M. Maternal smoking and the epidemic of testicular cancer - a nested case-control study. *Int J Cancer* 2007;120:2044-6.
- 256) Sonke GS, Chang S, Strom SS, Sweeney AM, Annegers JF, Sigurdson AJ. Prenatal and perinatal risk factors and testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Oncol Res* 2007;16:383-7.
- 257) Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 1979;23:598-602.
- 258) Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 1986;46: 4812-6.
- 259) Jouko Tuomisto, Katsiaryna Holl, Panu Rantakokko, Pentti Koskel, Göran Hallman, Göran Wadell, Pa Stattinf, Joakim Dillner, Helga M. Ögmundsdottir, Terttu Vartiainen, Matti Lehtinen, Eero Pukkala, Maternal smoking during pregnancy and testicular cancer in the sons: A nested case-control study and a meta-analysis, *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 45 (2009) 1640-1648.
- 260) Morgana L. Mongraw-Chaffin, Barbara A. Cohn*, Andrew T. Anglemyer, Richard D. Cohen, Roberta E. Christianson, Maternal smoking, alcohol, and coffee use during pregnancy and son's risk of testicular cancer, *Alcohol* 43 (2009) 241-245.
- 261) Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425-38.

- 262) Windham GC, Mitchell P, Anderson M, Lasley BL. Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. *Environ Health Perspect* 2005;113:1285-90.
- 263) Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev* 2007;83:699-706.
- 264) Durieux.P, Les médecins doivent-ils s'intéresser à la lutte contre le tabagisme, *Rev. Mal. Resp ; 1990 ; vol 7, N°4.*
- 265) Leblanc. Josée, Les timbres de nicotine, *Quebec pharmacie, vol 42, N° 4, 1995.*
- 266) Delornier. S, Largue. G, la nicotine : une substance psycho-active, un produit dopant, *Presse médicale, 1996, 25, N°16.*
- 267) Slama. K, Hirsch. A. Aide non médicamenteuse au sevrage tabagique, *Rev. Prat, 1993, 43, 10.*
- 268) Stephan. E.Marcus, Comment lutter contre le tabagisme chez les jeunes, *Jama, Vol 18, N°263, 1993.*
- 269) OMS : Communiqué, Tous unis pour un monde sans tabac, *Communiqué, N° 142, 1997.*
- 270) OMS : Aide mémoire, Les gouvernements pour un monde sans tabac, *Aide mémoire, N° 159, 1997.*
- 271) OMS : Aide mémoire, Convention-cadre internationale pour la lutte anti-tabac, *Aide mémoire, N°160, 1997.*
- 272) Loi : N° 15-91, Interdiction de fumer et de faire la publicité et de la propagande, *Bulletin officiel, 2-6-1995, N°4318, 542-543.*
- 273) Jurvis.M.J., Nouveautés thérapeutiques dans l'acide à l'arrêt du tabac, *Sem. Hôp.Paris, 1994, 70, 13, 14.*
- 274) Delorme.J. La lutte contre le tabagisme, *Concours médical, 1996, 118, 5.*

- 275) Najiba Yassine, Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses du sevrage tabagique, Espérance Médicale, Juin 2008, Tome 15, N° 148.
- 276) Jochim Huchins, Tabac : de la plante à la substitution nicotinique, notions thérapeutiques et conseil officinal, thèse d'état de docteur en pharmacie, Université François Rabelais UFR des sciences pharmaceutiques de Tours, 2009
- 277) Sozzi. G, Sard. L., Association between cigarette smoking and fhit gene alteration in lung cancer, Cancer Reserch, 1997, Vol 57, N°11.
- 278) Roquier-Charles, Danielle, Le sevrage tabagique, Actualités pharmaceutiques, 1993, N°306.
- 279) Bobrie. G, Battaglia. G, L'aide médicamenteuse au sevrage taabgique, Rev. Prat, 1993, Vol 43, N°10.
- 280) Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé
Point d'information sur les cigarettes électroniques
Communiqué de presse du 7 juillet 2008
- 281) Marin. I., La lutte anti-tabac, Rev. Mal. Resp, 1990, Vol7, N°4.
- 282) Fiore. M. C. et Al, Tobacco dépendance and the nicotine patch, Jama, 1992, 268 (19), 2687-2694.