



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



**Année: 2018**

**Thèse N°: 414**

tabagisme et tuberculose

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : 24/12/2018*

PAR

**Monsieur Ayoub ACHOUHAN**  
*Né le 17 Février 1989 à Kasbat Tadla*  
*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Nicotine; Tabagisme; Tuberculose; Prévention

**Membres du Jury** :

**Madame Sakina EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Mouna NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**RABAT**



**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur\_Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Mohammed AHALLAT

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# 1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du  
CEDOC+Directeur du Médicament

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussein\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie biologique  
 Anatomie pathologique

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

*\*Enseignants Militaires*

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie

Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **AVRIL 2014**

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

\* *Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018  
Khaled Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines



# Dédicaces

***À Allah***

***Tout puissant***

***Qui m'a inspiré***

***Qui m'a guidé dans le bon chemin***

***Je vous dois ce que je suis devenu***

***Louanges et remerciements***

***Pour votre clémence et miséricorde***

**À**  
**FEU SA MAJESTE LE ROI**  
**HASSAN II**



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**À**  
**SA MAJESTÉ LE ROI**  
**MOHAMED VI**

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées  
Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HÉRITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège.*

**À**  
**TOUTE LA FAMILLE ROYALE**

**A**

***Monsieur le Général de Corps d'Armée***

***Abdelfattah LOUARAK***

***Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud***

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***Abdelhamid HDA***

***Professeur en Cardiologie.***

***Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.***

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*

**A**

***Monsieur le Médecin colonel major***

***El Mehdi ZBIR***

***Professeur en Cardiologie***

***Directeur de l'HMIMV –Rabat.***

***En témoignage de notre grand respect***

***Et notre profonde considération***



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Mohammed ABBAR***

***Professeur d'urologie***

***Directeur de l'HMMI-Meknès.***

***En témoignant de notre grand respect***

***et notre profonde considération***

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Khalid BOULAHYA***

***Professeur de chirurgie viscérale***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech***

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major Abdelouahed BAITE***

***Professeur d'Anesthésie Réanimation***

***Directeur de l'E.R.S.S.M***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel ZEHNOUN***

***Commandant du groupement formation et instruction***

***ERSSM***

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*Je dédie ce modeste travail AU BON DIEU ALLAH*

*Le très Haut, le très Grand, le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent. Le  
Tout Puissant, le très miséricordieux d'avoir permis à ce travail d'aboutir à  
son terme. Au PROPHETE MOHAMED paix et salut sur lui.*

### ***A mon père***

*Toi qui n'a jamais su faire la différence entre tes enfants et ceux des autres par ce que pour toi tous les enfants étaient les tiens. Toi qui m'a toujours dit de prioriser les études. Homme modeste, humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite. L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité, l'éducation et le sens de l'honneur nous servent de modèle. Ce travail est tien. Que Dieu t'accueille dans Son Paradis. AMEN*

### ***A ma mère***

*Avec toi je comprends aisément que ce que l'on n'obtient pas dans le pacifisme ce n'est pas dans la violence que l'on l'obtiendra. Toutes ces années d'études depuis la maternelle jusqu'à ce jour ne pouvaient être pour moi un succès sans tes bénédictions. Tes enfants auront toujours besoin de ces bénédictions. Après nous avoir donnés naissance tu nous as aimés, éduqués, dorlotés tout en nous apprenant d'être bon, modeste, tolérant et a avoir l'amour du prochain. Sois sûre mère que les leçons dispensées ont été bien apprises. Je souhaite que toutes les mamans soient comme toi afin que la paix puisse régner dans le monde entier. Dieu seul pourra te récompenser et t'accueillir dans son Paradis.*

### ***A mes sœurs***

*Les mots me manquent pour apprécier leurs justes valeurs les conseils que vous m'aviez donnés. Vos conseils ont beaucoup servi à la réalisation de mon être. Que Dieu vous accueille dans son Miséricorde.*

### ***A mes grands-parents***

*Que Dieu vous accueille dans sa miséricorde.*

### ***A mes oncles : et surtout HASSAN ACHOUHAN (chirurgien et gynécologue)***

*Les mots me manquent pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour ma formation. Ce travail n'aurait pu arriver à terme sans votre apport tant moral que matériels. Merci pour vos conseils et vos encouragements. Ce travail est vôtre. Que Dieu vous récompense.*

### ***A mes tantes***

*Vous qui m'avez vu grandir ce travail est le vôtre. J'aurai toujours besoin de votre bénédiction. MERCI*



***De tout cœur... Merci !***

***A tous mes maîtres d'école, collègue et lycée***

*Merci pour la qualité de la formation que vous m'aviez dispensée.  
Merci pour tout ce que vous avez fait pour ma formation. Que Dieu vous récompense et vous donne longue vie.*

***A mes professeurs de médecine***

*Je ne regretterai jamais d'avoir été parmi vos étudiants, la formation et l'éducation que vous m'avez données vont au-delà de tout cadre médical.  
Merci.*

***Aux responsables de l'école royale du service de santé militaire***

*L'ERSSM est ma 2ème mère ; oui ma 2ème mère car elle m'a assurée le logement, la nourriture, les habits, le transport...durant la période de mes études de médecine.*



# **Remerciements**

***A notre Maitre et président de thèse***

***Madame Sakina ELHAMZAOUI***

***Professeur de bactériologie***

*Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.*

*Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.*

***A notre professeurs et directeur de thèse***

***Monsieur Yassine SEKHSOKH***

***Professeur de Microbiologie à la faculté  
de Médecine et de Pharmacie de Rabat.***

***Chef de Service du Laboratoire de Recherche et de Biosécurité-P3,  
hôpital Militaire d'instruction Mohammed 5, Rabat***

*- Cher maître, ce fut pour moi une grande fierté d'être compté parmi vos élevés. Votre amour pour la profession, votre souci du travail bien fait et votre bonne foi pour nous assurer une formation solide font de vous un maître respecté. Votre amour pour vos malades et pour les plus démunis en général. Vos qualités humaines et l'excellent médecin que vous êtes ont forcé notre admiration. Cher maître soyez rassuré de notre profonde gratitude.*

***A notre Maître et Juge de thèse***

***Monsieur Ahmed GAOUZI***

***Professeur de pédiatrie***

*Cher maître, Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.*

*Votre compétence, votre gentillesse ainsi que votre modestie sont connus de tous.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute vénération.*

***A mon maître et juge de thèse***

***Madame Mouna NAZIH***

***Professeur d'hématologie biologique***

*Nous souhaiterions vous adresser notre gratitude pour avoir accepté de présider parmi le jury de cette thèse.*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de cette thèse en acceptant de faire partie du jury, également pour votre grande gentillesse et disponibilité.*

*Nous voudrions vous exprimer, à travers ce travail, la manifestation de notre estime et de nos sentiments les plus respectueux.*



**Liste  
des illustrations**

## Liste des figures

- Figure 1** : Evolution de la vente de tabac et de cigarettes depuis 1875 à nos jours. .... 8
- Figure 2** : Pourcentages des fumeurs selon l'âge et le sexe (les hommes en trait Bleu et les femmes en trait rouge). .... 11
- Figure 3** : Algorithme de prise en charge d'un fumeur lors d'une consultation médicale quelle qu'en soit la raison. ERM : entretien de renforcement de la motivation ; TCC : thérapies cognitives et comportementales ..... 34
- Figure 4** Nicotémie durant le nyctémère : En noir, nicotémie mesurée chez un sujet fumant 1 cigarette/h ; en rouge, substitution avec une gomme dosée à 4 mg/h ; en bleu, substitution avec une gomme dosée à 2 mg/h; en vert, sujet traité par un timbre nicotinique dosé à 21 mg/24 h. La meilleure substitution est obtenue par la gomme dosée à 4 mg, le délai d'action et le taux de substitution étant proches des valeurs observées chez le fumeur régulier. .... 35
- Figure 5** : Concentrations veineuses de nicotine (ng/ml) selon les différentes galéniques utilisées. En abscisse la barre rouge représente le temps d'exposition selon les modalités d'administration. .... 35

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Test de Richmond et AL.....	23
<b>Tableau 2</b> Questionnaire de Fagerström. ....	25
<b>Tableau 3 :</b> Différentes présentations pharmaceutiques des substituts nicotiniques.....	31
<b>Tableau 4 :</b> Liste des interventions brèves d'aide à l'arrêt du tabac (d'après21).....	51
<b>Tableau 5 :</b> Tabagisme actif et tuberculose maladie (formes pulmonaires et extrapulmonaires).....	62
<b>Tableau 6</b> Tabagisme et tuberculose maladie .....	63
<b>Tableau 7 :</b> Tabagisme passif et tuberculose maladie .....	69
<b>Tableau 8 :</b> Tabagisme et mortalité par tuberculose maladie .....	70
<b>Tableau 9 :</b> Tabagisme et observance du traitement antituberculeux .....	77



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Physiopathologie</b> .....	5
<b>II. Tabac et effets sur la santé</b> .....	8
II.1. Épidémiologie du tabagisme .....	8
II.2. Effets du tabac sur la santé .....	14
II.2.1. Mortalité liée au tabac .....	14
II.2.2. Cancers .....	15
II.2.2.1. Cancer bronchique .....	15
II.2.2.2. Cancer des voies aérodigestives supérieures .....	16
II.2.2.3. Autres cancers .....	17
II.2.3. Maladies respiratoires .....	17
II.2.4. Maladies cardiovasculaires .....	18
II.3. Impact de la lutte contre le tabagisme sur la consommation .....	19
II.3.1. Mesures législatives .....	19
II.3.2. Campagnes d'information grand public .....	20
II.3.3. Restriction de l'accès au tabac .....	20
II.3.4. Délestage des produits de substitution .....	21
II.4. Prise en charge .....	21
II.4.1. Evaluation de la motivation .....	22
II.4.2. Etats anxiodépressif .....	26

II.4.3. Autres facteurs de mauvais pronostic .....	26
II.4.4. Traitements pharmacologiques.....	27
II.4.4.1. Substituts nicotiques .....	27
II.4.4.2. Indications et posologies .....	37
II.4.4.3. Psychotropes: hydrochloride de bupropion (Zyban®) .....	39
II.4.4.4. Mécanisme d'action du bupropion .....	39
II.4. 5. Stratégies comportementales .....	45
II.4.5.1. Autres méthodes .....	45
II.4.5.2. Modalités du suivi .....	46
II.4.5.3 Rythme des consultations .....	46
II.4.6Adaptation posologique .....	46
II.4.6.1 Surdosage nicotinique .....	46
II.4.6.2 Syndrome de sevrage .....	47
II.4.6.3 Tolérance des médicaments .....	47
II.4.7Complications du sevrage .....	48
II.4.7.1 Troubles anxiodépressifs .....	48
II.4.7.2 Prise de poids .....	48
II. 5.Recommandations pratiques pour la prise en charge du tabagisme .....	49
II.5.1 Recensement des fumeurs en médecine générale.....	49
II.5.2 Conseil minimal.....	49
II. 6.prevention.....	50

<b>III. Tuberculose et tabagisme</b> .....	58
III.1. Tabagisme et tuberculose maladie .....	59
III.1.1. Tabagisme actif .....	59
III.1.2. Tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire .....	59
III.2. Tabagisme passif chez les enfants.....	65
III.3. Tabagisme passif chez les adultes .....	66
III.4. Tabagisme et rechutes de tuberculose maladie .....	67
III.5. Tabagisme et présentation clinique de la tuberculose maladie .....	68
III.6. Tabagisme et mortalité par tuberculose maladie .....	69
III.7. Tabagisme et observance du traitement antituberculeux .....	74
III.8. Discussion .....	78
III.8.1. Epidémiologie .....	78
III.8.2. Expériences et enjeux nouveaux .....	79
III.8.3. Limites des études épidémiologiques analysées .....	80
III.9. Définition des cas de tuberculose .....	81
III.10. Evaluation de l'exposition au tabac .....	81
<b>IV. Tabagisme et autres complications infectieuses</b> .....	84
<b>V. Conclusion</b> .....	87
<b>VI. Résumé</b> .....	89
<b>VII. Références</b> .....	93



# **I ntroduction**

Le tabagisme et la tuberculose représentent deux enjeux majeurs de santé publique au niveau mondial, en particulier dans les pays émergents qui rassemblent 80 % des cas mondiaux de tuberculoses maladies [1]. Dans ces pays, l'accroissement de la consommation de tabac participe à l'augmentation de l'incidence des bronchopneumopathies chroniques obstructives, des cancers bronchiques et des formes sévères d'infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [2]. En effet, l'inhalation de la fumée de tabac est responsable de l'altération des mécanismes de défense des poumons contre les infections [3] et d'une manière générale, d'une immunodépression [4]. Ainsi, le tabac est un facteur favorisant de la tuberculose maladie [5] et de l'infection tuberculeuse latente [6] justifiant le développement du contrôle du tabac dans les pays émergents pour limiter le développement de l'épidémie tuberculeuse.

Plusieurs revues générales et méta-analyses ont confirmé le caractère significatif de la relation entre tabagisme actif et tuberculose maladie (à forme pulmonaire et/ou extra-pulmonaire) [5—11]. Dans l'étude prospective de cohorte de Lin et al. [12], la fraction de tuberculoses maladies attribuable au tabagisme actuel était de 17 %. Le tabagisme modifie la présentation clinique de la tuberculose pulmonaire. La toux, les opacités excavées, la bilatéralité des lésions et la positivité de l'examen microscopique sont plus souvent retrouvées chez les fumeurs [11,13,14]. Chez ces derniers, le délai de guérison de la tuberculose pulmonaire est plus long [13] et les séquelles cliniques (dyspnée) et radiologiques (fibrose pulmonaire) sont plus fréquentes [13,14]. Il est constaté une association positive entre tabagisme et rechute de la tuberculose maladie (pulmonaire et/ou extra-pulmonaire) [15] et de tuberculose pulmonaire [16], de

même qu'une association positive entre tabagisme et mortalité par tuberculose maladie (pulmonaire et/ou extra-pulmonaire) [9,17—19]. D'autre part, une association positive a été notée entre l'exposition au tabagisme passif et la tuberculose maladie (pulmonaire et/ou extra-pulmonaire) chez les enfants [20] et chez les adultes [21]. Une mauvaise observance du traitement antituberculeux a des conséquences néfastes pour le patient (persistance du bacille en raison du retard de la négativation des examens microscopiques et des cultures, augmentation du risque de résistance aux médicaments antituberculeux [22—24]). Chez les sujets atteints de tuberculose à bacilles multirésistants, le tabagisme est un facteur associé à la résistance aux anti-tuberculeux injectables de seconde ligne [25].

L'objectif principal de cette revue systématique de la littérature est d'exposer la relation entre le tabagisme et les infections surtout la tuberculose.



# Physiopathologie

## **I. Physiopathologie :**

Les risques infectieux liés au tabagisme ont été trop négligés par rapport aux autres conséquences morbides de la consommation de tabac. En regard de la fréquence des maladies infectieuses, dont la TB, et de leurs conséquences sanitaires et économiques, ce facteur de risque est très important dans les pays en développement. Pour Doll et Hill, en 1956 [57], la sTM ne semblait pas être un facteur influençant les décès attribués au tabagisme. En revanche, les facteurs sociaux influençant ces deux problématiques leur paraissaient représenter des thèmes qui méritaient d'être approfondis. Depuis, des auteurs ont émis l'hypothèse que la consommation de tabac, beaucoup plus répandue chez les hommes dans les pays émergents, puisse en partie expliquer l'excès de prévalence de la TM dans la population masculine [58]. Une exposition prolongée du revêtement bronchique à la fumée de tabac induit une métaplasie de la muqueuse et secondairement une hypersécrétion. L'ensemble provoque une altération de la clairance mucociliaire, ce qui favorise la persistance des germes dont l'adhésion est par ailleurs augmentée [59]. Le nombre des macrophages alvéolaires du fumeur est supérieur à celui du non-fumeur mais leurs performances en termes de chimiotactisme et de phagocytose sont inférieures [59,60]. Le tabagisme est par ailleurs responsable d'une diminution de l'activité cytolytique des cellules NK [59,60]. Il pourrait être à l'origine d'un déséquilibre du rapport CD4/CD8, avec augmentation du nombre de CD8 chez les gros fumeurs [59,60]. La nicotine apportée par le tabac, se fixant sur les récepteurs nicotiques  $\alpha 7$ , inhibe la production et la libération de TNF $\alpha$ , d'IL-1, d'IL6 et d'IL12 [61]. Elle provoque une accumulation de fer dans les macrophages alvéolaires [62] qui altérerait sa fonction de défense vis-à-vis de

*Mycobacterium tuberculosis*, augmentant le risque d'ITL et de TM. Enfin, l'exposition chronique à la fumée de tabac, comme à d'autres sources de pollution, participe à la genèse des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Le tabagisme pourrait représenter le trait d'union entre la TM et la BPCO [63].



# **Tabac et effets sur la santé**

## II. Tabac et effets sur la santé

### II.1. Épidémiologie du tabagisme

La consommation de tabac peut être évaluée à partir de deux sources d'information : d'une part les sondages réalisés auprès d'échantillons représentatifs de la population et d'autre part les résultats des ventes du tabac fournis par les industriels. Les sondages ont été réalisés dès 1950 par la Seita et depuis 1974 par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES), devenu récemment Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Ainsi, 16 enquêtes ont été réalisées depuis 1974, dont la dernière en 2000 portait sur 13 600 personnes.

Les chiffres de ventes de tabac sont accessibles à partir des données de la Seita, qui publie chaque année l'état du marché du tabac en France.

Consommation de tabac en France

#### Analyse globale des ventes (Fig. 1)

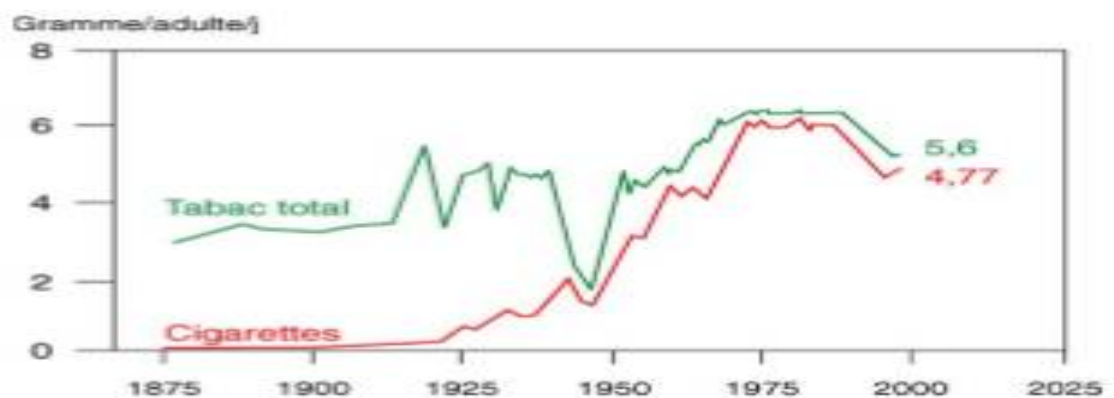


Figure 1 : Evolution de la vente de tabac et de cigarettes depuis 1875 à nos jours.

De 1950 à 1975, la vente de tabac a augmenté progressivement de 4,6 à 6,8 g de tabac par adulte et par jour (une cigarette industrielle correspond à 1 g de tabac). À partir de 1976, date d'application de la loi Veil, les ventes se sont stabilisées et depuis 1992 ont nettement reculé (-13 %) du fait de l'application de la loi Evin. Depuis 1997, cette diminution se poursuit plus lentement, les ventes étant estimées actuellement à 5,6 g par adulte et par jour.<sup>3</sup> Toutefois, l'analyse des ventes n'est pas le reflet exact de la consommation de tabac, car elle ne tient pas compte des produits achetés non consommés et surtout du développement du marché parallèle (contrebande), conséquence de l'augmentation des prix.

Les cigarettes représentent 90 % des ventes de tabac. Les cigarettes blondes avec filtres sont les produits majoritaires (Fig. 1), mais les ventes du tabac à rouler ont plus que doublé depuis 1991, parallèlement aux augmentations du coût du tabac. Les ventes de cigarillos ont augmenté de plus de 25 % depuis 1993 grâce aux efforts d'incitation des industriels.

### **Évolution de la consommation depuis 1950**

Les résultats émanant des enquêtes de consommation doivent tenir compte de biais liés au caractère déclaratif de ces sondages. En effet, influencés par la pression sociale de plus en plus forte à l'encontre du tabagisme, certains fumeurs se déclarent non-fumeurs ou sous-estiment leur consommation. Malgré ces réserves, l'évolution de la consommation semble suivre assez fidèlement celle des ventes. Après une phase de croissance régulière entre 1950 et 1974, la consommation de tabac s'est stabilisée à partir de 1974, la prévalence du tabagisme, y compris du tabagisme occasionnel, oscillant autour de 40 %. À partir de 1992, une décroissance lente d'environ 1 % par an s'est amorcée lors

de l'entrée en vigueur de la loi Evin. Toutefois, chez les fumeurs réguliers, la consommation moyenne reste élevée, atteignant 13,7 cigarettes par jour alors qu'elle n'était que de 11,7 cigarettes par jour en 1977.

### **Étude analytique de la consommation actuelle :**

Selon le « Baromètre santé 2000 », 34 % des personnes de 12 à 75 ans déclarent fumer, ne serait-ce qu'occasionnellement. Les hommes sont plus nombreux que les femmes (37,4 % versus 31,1 %). Le taux de fumeurs réguliers, définis par une consommation d'au moins une cigarette par jour, est de 31,9 % chez les hommes et de 26,1 % chez les femmes.

Analyse du tabagisme par tranche d'âge (Fig. 2) Parmi les jeunes de 12 à 17 ans, 24,1 % fument et 17,5 % au moins une cigarette par jour. Le tabagisme est plus fréquent chez les filles (26,9 %) que chez les garçons (21,2 %) jusqu'à 17 ans. Entre 18 et 20 ans, les comportements se rejoignent et, au-delà de 20 ans, les femmes sont moins nombreuses que les hommes à fumer.

Les adultes âgés de plus de 18 ans comptent 35,2 % de fumeurs, dont 30,4% sont des fumeurs réguliers. Les hommes sont plus nombreux que les femmes (34,5 % versus 27,1 %). La moitié de la population de 18 à 34 ans fume régulièrement ou occasionnellement. Le pourcentage de consommateurs de tabac diminue à partir de 35 à 49 ans, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Analyse des consommations moyennes (Fig. 3) Le nombre moyen de cigarettes quotidiennes augmente avec l'âge. Entre 12 et 17 ans, les garçons consomment 8,5 cigarettes par jour et les filles 5,8 cigarettes par jour. La consommation est maximale dans la tranche d'âge de 45 à 54 ans, avec 18,8 cigarettes par jour pour les hommes et de 15,5 pour les femmes.

Le niveau de consommation est également lié à l'ancienneté du tabagisme. Il est de 10,6 cigarettes par jour chez les personnes qui fument depuis moins de 10 ans et de 14,8 cigarettes par jour chez les fumeurs plus anciens.

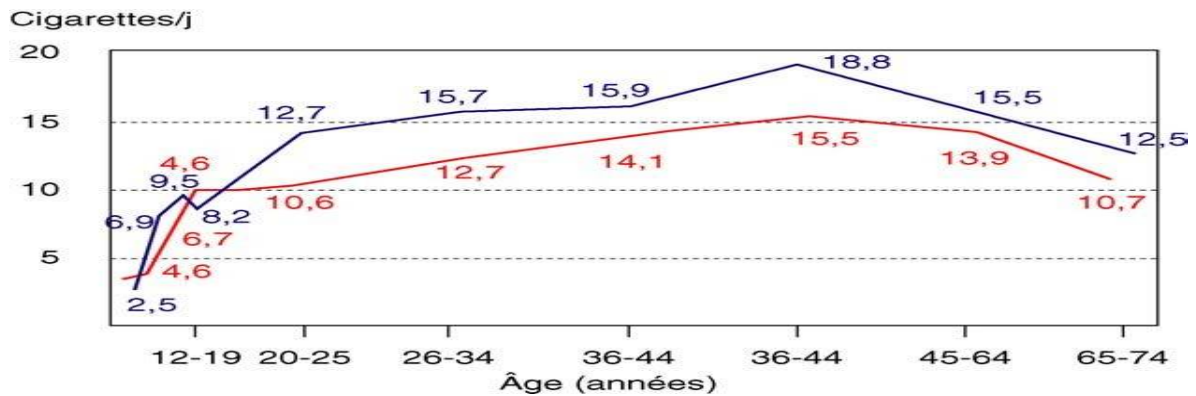


Figure 2 : Pourcentages des fumeurs selon l'âge et le sexe (les hommes en trait Bleu et les femmes en trait rouge).

### Particularité du tabagisme féminin

L'épidémie du tabagisme féminin a débuté vers 1960 avec un retard d'une dizaine d'années par rapport à l'épidémie masculine. La prévalence du tabagisme chez la femme a progressé régulièrement durant les 25 dernières années, passant de 28 % en 1974 à 35 % en 1991. Depuis la loi Evin, la prévalence du tabagisme a reculé pour atteindre actuellement 26 %. Toutefois, cette diminution ne touche pas la tranche d'âge des femmes en âge de procréer (de 18 à 35 ans) puisque, dans cette classe d'âge, le pourcentage de fumeuses atteint 50 %, dont 35 % de fumeuses régulières.

La précocité de l'initiation au tabagisme et l'augmentation rapide de sa prévalence dans la population féminine ont eu pour conséquence l'augmentation rapide du nombre de femmes enceintes fumeuses. Au troisième trimestre de la grossesse, 25 % des femmes fument (contre 10 % en 1972 et 17 % en 1981). Quarante pourcent des femmes cessent de fumer pendant leur grossesse, mais 70% reprennent dans les 3 mois qui suivent l'accouchement.

### **Modification des comportements**

Parmi les fumeurs réguliers, 76,1 % ont déjà arrêté de fumer durant au moins 1 semaine. En moyenne, ils l'ont fait 3,2 fois. Parmi les anciens fumeurs ou les fumeurs actuels ayant déjà essayé d'arrêter pendant au moins 1 semaine, les principales motivations sont la prise de conscience des conséquences du tabagisme sur la santé (20 %), la peur de la maladie (15 %), une grossesse ou la naissance d'un enfant (15 %), la lassitude (13 %), la bonne condition physique (12 %) et le prix des cigarettes (11 %). La santé et le prix des cigarettes sont moins souvent cités par les fumeurs plus âgés.

Près de 60 % des fumeurs expriment le désir d'arrêter de fumer dans l'avenir, en particulier dans la tranche d'âge de 26 à 54 ans. Vingt pourcent projettent de le faire dans le mois à venir, 23 % dans les 6 prochains mois, 6 % dans les 12 prochains mois et 50 % à une date indéterminée. Plus la consommation quotidienne est forte et plus le projet d'arrêter est repoussé à une date indéterminée. Moins d'un tiers des patients songent à faire appel à un médecin.

## **Consommation de tabac dans le monde**

Au cours des dernières décennies, la prévalence mondiale du tabagisme a augmenté de 3,4 % par an, avec des disparités importantes selon les pays. La mortalité liée au tabagisme est en augmentation constante, estimée en 2001 à plus de 3 millions de décès par an.

Aux États-Unis, la consommation de tabac a progressé très rapidement après la première guerre mondiale du fait d'une promotion active des cigarettes, facilitée par l'essor du cinéma. En 1965, la prévalence du tabagisme était de 43 %, avec une consommation moyenne de dix cigarettes par jour et par adulte. Depuis les trois dernières décennies, une décroissance constante du tabagisme a été observée, la prévalence en 1995 étant estimée à 24 %. Il n'existe pas de différence significative selon les ethnies, puisque la prévalence du tabagisme est de 25,6 % chez les blancs et de 25,8 % chez les noirs. Toutefois, la décroissance du tabagisme depuis l'année 1965 a été plus forte chez les noirs.

Au Royaume Uni et dans les pays d'Europe du Nord, l'évolution globale est comparable à celle observée aux États-Unis, avec une décroissance nette du tabagisme à partir des années 1970, conséquence probable de l'adoption de mesures de lutte contre le tabagisme.

Dans les pays d'Europe Centrale et d'Europe de l'Est, la prévalence du tabagisme est élevée, atteignant des taux de 50 % chez les hommes et 30 % chez les femmes. La mortalité directement imputable au tabagisme dans ces pays représente 25 % de tous les décès annuels attribuables au tabagisme dans le monde. À elle seule, la Russie enregistre 280 000 décès annuels.

En Afrique, les données épidémiologiques sont incomplètes, mais la prévalence globale du tabagisme est faible en Afrique Noire, inférieure à 25 % au Tchad, au Nigeria ou au Malawi, plus élevée en Afrique du Nord et en Afrique du Sud où elle atteint 45 %.

La Chine consomme le tiers du tabac produit dans le monde. Environ 63 % des hommes et 4% des femmes fument, mais la prévalence chez les femmes est à l'évidence sous-estimée pour des raisons culturelles. On estime à 300 millions le nombre de fumeurs en Chine, avec une mortalité estimée à 750 000 décès par an attribuables au tabac. Une augmentation de la consommation individuelle de 260 % a été observée entre 1970 et 1990. Contrairement à la plupart des pays industrialisés, la consommation individuelle a augmenté de 20 % entre les années 1985 et 1992 alors qu'elle diminuait dans le même temps de 13 % aux États-Unis et en Europe du Nord.

## **II.2. Effets du tabac sur la santé :**

Les principales causes de décès attribuables au tabac sont les cancers des bronches et des voies aérodigestives supérieures (VADS), les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires chroniques. Les effets observés aujourd'hui sont les conséquences du tabagisme des années 1950 à 1970. Il est donc possible d'établir les prévisions de morbidité et de mortalité à partir des chiffres du tabagisme actuel.

### **II.2.1. Mortalité liée au tabac :**

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le tabac est responsable de près de 3 millions de décès par an dans le monde (6 % de la mortalité globale), dont plus de 500 000 décès féminins. La moitié de ces décès concernent les pays industrialisés.

En France, le nombre de décès attribuables au tabac est estimé à 60 000/an (10 % de la mortalité globale). La moitié de ces décès est due aux cancers, l'autre moitié est due aux maladies cardiovasculaires et respiratoires. Les hommes paient un plus lourd tribut au tabagisme que les femmes (55 000 décès masculins pour 5 000 décès féminins), ce qui s'explique par le caractère plus récent du tabagisme féminin.

Les projections 2010-2020 font état de 10 millions de décès annuels, dont 30 % dans les pays industrialisés et 70 % dans les pays en voies développement.

En France, le nombre de décès sera en 2025 de

165 000 par an, soit un doublement des décès masculins (110 000) et un décuplement des décès féminins (55 000) expliqué par la forte progression actuelle du tabagisme chez les femmes.

## **II.2.2.Cancers**

### **II.2.2.1. Cancer bronchique**

Le tabac est responsable de la quasi-totalité des cancers bronchiques. Rare en 1920, le cancer bronchique est ainsi devenu, depuis 1950, le plus meurtrier des cancers chez l'homme, dans presque tous les pays industrialisés. On évalue à 1,2 million le nombre de cancers bronchiques par an dans le monde, ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer. Le nombre de cancers bronchiques chez la femme est de 337 000 par an, soit près du quart des cancers broncho-pulmonaires. En France, on estime à 24 000 le nombre de décès annuels par cancer bronchique, dont 3 000 parmi les femmes.

Le risque de cancer est proportionnel à la consommation cumulée : il est trois fois plus élevé chez un fumeur d'au moins 25 cigarettes par jour que chez les fumeurs de moins de 14 cigarettes par jour. La durée d'exposition est un paramètre influençant considérablement le risque : à consommation égale, le risque est multiplié par 20 lorsque la durée du tabagisme double. Enfin, le risque est d'autant plus élevé que l'âge de début du tabagisme est précoce.

En cas d'exposition simultanée à d'autres carcinogènes, les risques se multiplient. Si le risque relatif de cancer bronchique est évalué à 1 chez un sujet non-fumeur et non exposé, il est multiplié par 10 chez le fumeur non exposé et par 50 chez le fumeur exposé à l'amiante.

La mortalité par cancer du poumon commence à diminuer chez l'homme, mais est en augmentation chez la femme.

#### **II.2.2.2. Cancer des voies aérodigestives supérieures :**

Les cancers des VADS regroupent les cancers de la cavité buccale et du pharynx, du larynx et de l'œsophage. En France, le nombre de cancers des VADS est estimé à 15 000 par an.

Le risque de cancer de la bouche et du larynx lié à la consommation de tabac est trois fois plus élevé que pour le cancer de l'œsophage

Le tabac et l'alcool sont les deux principaux facteurs de risque qui agissent de façon synergique. Le risque est proportionnel à la consommation : le risque de cancer de l'œsophage est 150 fois plus élevé chez les fumeurs de plus de 30 cigarettes par jour buvant plus de 120 g d'alcool par jour que chez les fumeurs de moins de dix cigarettes par jour buvant moins de 40 g d'alcool par jour.

### **II.2.2.3. Autres cancers**

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le tabac augmentait plus modestement le risque relatif de cancer de divers organes : cancers de vessie dont 30 % sont attribuables au tabagisme, cancer du pancréas et du col de l'utérus.

### **II.2.3. Maladies respiratoires :**

En termes de santé publique, la broncho-pneumopathie chronique constitue la principale complication respiratoire du tabagisme. En France, on estime à 2 500 000 le nombre de sujets atteints de broncho-pneumopathie chronique (c'est-à-dire se plaignant d'une toux et une expectoration chronique définissant la bronchite chronique). Dans 90 % des cas, le tabagisme est la cause de la bronchite chronique. Un tiers environ de cette population présente un syndrome obstructif caractérisé par une limitation des débits aériens bronchiques. Vingt pour-cent des patients obstructifs, soit environ 200 000 personnes, sont hypoxémiques, répondant à la définition de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive.

Les bronchopneumopathies chroniques sont la troisième cause d'arrêt de travail dans les pays industrialisés et sont à l'origine de 15 % des hospitalisations. En 1985, la mortalité par broncho-pneumopathie chronique obstructive a été estimée à neuf décès pour 100 000 habitants pour les hommes et trois décès pour 100 000 habitants chez les femmes, ce qui en faisait la cinquième cause de mortalité en France. En réalité, la mortalité augmente en fonction de l'âge et elle est six fois plus élevée dans la tranche d'âge de 70 à 74 ans que dans la tranche de 55 à 59 ans. Selon les projections tenant compte du tabagisme actuel et de la latence de survenue de la broncho-pneumopathie

chronique obstructive, la mortalité par broncho-pneumopathie chronique obstructive devrait augmenter lors des 20 prochaines années et se placer au troisième rang des causes de mortalité dans le monde.

#### **II.2.4. Maladies cardiovasculaires :**

Le tabac est un facteur de risque d'athérosclérose à l'origine d'accidents d'occlusion vasculaire. On estime le nombre de décès par maladie cardiovasculaire à 170 000 par an, dont 30 % sont attribuables au tabagisme chez les hommes dans la tranche d'âge de 35 à 69 ans.

L'artériopathie des membres inférieurs touche 800 000 patients en France. La prévalence des formes symptomatiques est estimée à 2 % de la population générale. Elle s'observe presque exclusivement chez les fumeurs. Les études de risque montrent que la relation entre le tabac et l'artériopathie des membres inférieurs est beaucoup plus nette que pour les localisations coronariennes et cérébrales de l'athérosclérose. Ainsi, le risque d'artériopathie chez un fumeur de plus de 15 cigarettes par jour est neuf fois supérieur à celui du non-fumeur. L'évolution de la maladie est influencée de façon néfaste par la poursuite du tabagisme : les douleurs de décubitus sont trois fois plus fréquentes en cas de tabagisme persistant. Le risque d'occlusion des pontages artériels est également multiplié par trois chez le fumeur. À l'inverse, l'arrêt du tabac réduit de plus de 30 % les indications chirurgicales et divise par quatre le taux de mortalité à 10 ans.

La consommation de tabac multiplie par trois à cinq le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite. Il existe une relation entre le niveau de risque et la quantité de tabac fumée. En revanche, le lien entre le tabagisme et le risque d'angine de poitrine est moins net. Le tabac intervient en synergie avec d'autres

facteurs de risque tels que la sédentarité, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète.

### **Tabagisme passif**

De nombreuses études épidémiologiques ont tenté de calculer les risques sanitaires chez les non-fumeurs exposés au tabagisme d'autrui. L'absence de marqueur quantitatif fiable et de mesure précise de durée d'exposition explique les résultats contradictoires de ces études. Néanmoins, il est admis que le risque relatif des infections des voies respiratoires (rhinopharyngites, bronchites) et des exacerbations d'asthme<sup>10</sup> est augmenté chez les enfants exposés au tabagisme parental. En revanche, le tabagisme passif ne semble pas influencer de façon très nette le risque de cancer bronchique.

## **II.3. Impact de la lutte contre le tabagisme sur la consommation**

À l'instar de nombreux pays européens, un vaste plan d'action coordonné et prévu pour durer plusieurs années s'est mis en place depuis une quinzaine d'années. Il associe des dispositions réglementaires, des campagnes d'information et d'éducation du public, d'actions dirigées sur les populations les plus concernées, et plus récemment d'actions de formation des personnels de santé et le renforcement des consultations d'aide à l'arrêt du tabac.

### **II.3.1. Mesures législatives :**

La première loi relative à la lutte contre le tabagisme date de 1976. La loi Veil (loi 76-616 du 9 Juillet 1976) avait pour objet d'interdire la publicité en faveur du tabac et des produits du tabac.

Elle a été renforcée par la loi Evin (loi 91-32 du 10 Janvier 1991) obligeant à réduire la publicité dans la presse écrite, à assortir toute publicité d'un message sanitaire et à interdire la consommation du tabac dans les lieux à usage collectif. L'ajout d'un volet répressif sous forme de confiscation des supports publicitaires et de paiement d'amendes pour les contrevenants est prévu par la loi, mais probablement sous-utilisé.

Depuis l'application des lois visant à lutter contre le tabagisme, une diminution du tabagisme de 13 % a été enregistrée sans qu'il soit possible d'affirmer que cette réduction soit exclusivement liée à ces mesures législatives puisque d'autres actions ont été engagées simultanément.

### **II.3.2. Campagnes d'information grand public :**

De nombreuses campagnes d'information sur les méfaits du tabac ont été réalisées pendant les 20 dernières années, mais il n'existe aucune évaluation permettant d'en mesurer réellement l'efficacité. Aux États-Unis, plusieurs études évaluant l'impact des messages publicitaires sur le comportement tabagique des jeunes n'ont pas montré une efficacité pour changer le comportement tabagique, en particulier chez les adolescents, hormis celles stigmatisant la manipulation des consommateurs par l'industrie du tabac et les risques liés au tabagisme passif.

### **II.3.3. Restriction de l'accès au tabac :**

L'effet de la hausse du prix de vente du tabac sur la consommation reste d'évaluation difficile, mais elle contribue probablement, si elle est suffisamment importante, à réduire la consommation des enfants et des adolescents.

De même certains pays interdisent la vente de tabac aux mineurs, mais les modalités pratiques pour faire respecter l'interdiction sont difficiles à mettre en œuvre.

#### **II.3.4. Délestage des produits de substitution :**

Depuis la fin de l'année 1999, les produits de substitution nicotiques ont été délistés, permettant leur obtention sans ordonnance. Les résultats des enquêtes de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et de l'Office français du tabagisme (OFT) réalisées 1 an après ont montré une augmentation des ventes de substituts nicotiques de 94 %, ainsi que le doublement du nombre des utilisateurs. Toutefois, il n'est pas démontré que le délestage entraîne, de fait, une augmentation du nombre de sevrages réussis.

#### **II.4. Prise en charge**

Recueil des éléments cliniques utiles pour l'aide à l'arrêt du tabac

Tout patient désirant arrêter de fumer doit faire l'objet d'un bilan initial complet. Il commence par préciser les circonstances de la consultation (démarche volontaire ou imposée par l'entourage ou le médecin), les antécédents somatiques (affections et facteurs de risques cardiovasculaires, gravité de la bronchopneumopathie chronique) et l'histoire du tabagisme (âge de début, consommation moyenne, tentatives antérieures d'arrêt). L'étape la plus importante consiste à explorer trois domaines principaux : la motivation, la dépendance pharmacologique et les comorbidités éventuelles.

#### **II.4.1. Evaluation de la motivation :**

La motivation à l'arrêt est un facteur essentiel du pronostic. La décision d'arrêt du tabagisme est le résultat d'un processus de maturation passant par plusieurs stades successifs :

- le stade préintentionnel, au cours duquel l'arrêt n'est pas envisagé ; le sujet est réfractaire aux informations et aux conseils ;
- le stade intentionnel est défini par la prise de conscience des risques et des effets délétères du tabagisme, mais le sujet reste hésitant en raison des bénéfices que lui procure son tabagisme ;
- le stade de préparation est la période pendant laquelle le sujet envisage d'arrêter de fumer dans un avenir proche (quelques semaines) ;
- le stade décisionnel aboutit très rapidement à l'arrêt du tabagisme.

Les tests de motivation utilisés permettent d'évaluer le stade où se trouve le fumeur, les chances de réussite étant maximales chez les sujets se situant au stade de la décision.

L'échelle visuelle analogique consiste à demander au patient de situer l'intensité de sa motivation sur un segment de droite long de 10 cm dont les bornes sont 0 (pas du tout motivé) et 10 (extrêmement motivé). La motivation est considérée comme bonne ou très bonne pour une échelle visuelle analogique supérieure ou égale à 8.

**Tableau 1: Test de Richmond et AL**

Aimeriez-vous arrêter de fumer si vous pouviez le faire facilement?	Oui	<b>0</b>
	Non	<b>1</b>
Avez-vous réellement envie de cesser de fumer ?	Pas du tout	<b>0</b>
	Un peu	<b>1</b>
	Moyennement	<b>2</b>
	Beaucoup	<b>3</b>
Pensez-vous réussir à cesser de fumer dans les 2 semaines à venir ?	Non	<b>0</b>
	Peut-être	<b>1</b>
	Vraisemblablement	<b>2</b>
	Certainement	<b>3</b>
Pensez-vous être un ex-fumeur dans 6 mois ?	Non	<b>0</b>
	Peut-être	<b>1</b>
	Vraisemblablement	<b>2</b>
	Certainement	<b>3</b>
<b>Total</b>		

**SCORE  $\geq 8$  :**

Bonne motivation.

**SCORE 6-8 :**

Motivation moyenne. Un soutien motivationnel peut être utile pour valoriser et augmenter les côtés positifs de l'arrêt.

**SCORE  $\leq 5$  :**

Motivation faible qui nécessite une aide motivationnelle et un soutien avant de démarrer le sevrage.

Le test de Richmond (Tableau 1) explore la motivation actuelle du sujet et lui permet de se projeter dans l'avenir. Il permet donc de situer la réflexion du sujet dans les différents stades de changement précédemment définis.

L'évaluation analytique de la motivation possède un certain nombre d'avantages par rapport aux tests précédents :

- elle permet au fumeur de prendre conscience de l'ambivalence de son discours ; pour chaque fumeur, il existe en effet des raisons de fumer (plaisir, détente, contrôle du stress, appréhension des difficultés du sevrage...) et des raisons pour arrêter (santé, liberté, désir de grossesse...) ; l'objectif du thérapeute est de faire pencher la balance vers la décision d'arrêt chez les individus au stade de préparation ou d'accélérer le processus de prise de conscience chez les individus se situant au stade intentionnel
- elle aide au renforcement de la motivation au cours du sevrage ; en effet, la motivation du fumeur est fluctuante et l'analyse initiale de la motivation permet de rappeler au patient ses justifications pour l'arrêt.

Évaluation de la dépendance pharmacologique Elle utilise l'autoquestionnaire de Fagerström en six questions (Tableau 2). Parmi elles, la question portant sur le délai entre le réveil et la première cigarette semble la mieux corrélée au degré de dépendance. Classiquement, les substituts nicotiques sont indiqués chez les fumeurs dont la dépendance est moyenne ou forte. Les recommandations internationales, récemment publiées, incitent à proposer aux fumeurs les substituts nicotiques quelque soit le degré de la dépendance. Le score de dépendance trouve alors son intérêt dans la détermination des posologies initiales.

Les tentatives antérieures d'arrêt sont également de bons indicateurs du degré de dépendance. Le nombre d'essais antérieurs et la durée d'abstinence constituent des éléments favorables pour la réussite d'un sevrage. Il est indispensable de faire préciser les méthodes de sevrage qui ont été utilisées, et d'en faire préciser les avantages et les inconvénients perçus par le patient.

**Tableau 2 : Questionnaire de Fagerström.**

<b>Encadré 1</b>	
<b>Test de Fagerström</b>	
<b>1. Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?</b>	
Dans les 5 premières minutes	3
Entre 6 et 30 minutes	2
Entre 31 et 60 minutes	1
Après 60 minutes	0
<b>2. Trouvez-vous difficile de s'abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?</b>	
Oui	1
Non	0
<b>3. A quelle cigarette de la journée vous sera-t-il le plus difficile de renoncer ?</b>	
La première le matin	1
N'importe quelle autre	0
<b>4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?</b>	
10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
<b>5. Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?</b>	
Oui	1
Non	0
<b>6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade et que vous devez rester au lit presque toute la journée ?</b>	
Oui	1

Le score (QF) est calculé par addition des points attribués à chaque question : faible dépendance  $QF \leq 4$  ; dépendance moyenne  $4 < QF < 7$  ; dépendance forte  $QF \geq 7$ .

Les difficultés rencontrées lors de ces tentatives d'arrêt, en particulier l'intensité du syndrome de sevrage (pulsions à fumer) sont des informations essentielles à recueillir pour juger de la dépendance et anticiper les conséquences du sevrage actuel.

Enfin, les causes de reprise sont essentielles à explorer, notamment pour entraîner le patient à développer des stratégies de résistance. Les principales causes de reprises sont la perte de motivation, l'apparition d'un syndrome anxiodépressif, la prise de poids.

#### **II.4.2. Etats anxiodépressif**

De nombreuses études ont démontré la relation de comorbidité entre la dépendance tabagique et les troubles dépressifs. Une dépression antérieure ou actuelle est présente chez près de 30 % des fumeurs fortement dépendants. Les échecs des tentatives d'arrêts sont plus nombreux, d'autant que le syndrome de sevrage est plus intense chez les sujets déprimés. Il convient donc de rechercher systématiquement un antécédent dépressif majeur ou un trait dépressif actuel en s'aidant au besoin d'autoquestionnaires comme le hospital anxiety and depression scale (HAD) ou la forme abrégée du questionnaire de Becq.

En cas d'état dépressif caractérisé lors du bilan initial, le traitement préalable de la dépression justifie le report du sevrage tabagique de quelques semaines.

#### **II.4.3. Autres facteurs de mauvais pronostic**

Certains facteurs associés constituent des difficultés supplémentaires pour arrêter de fumer.

Les addictions associées (alcool, cannabis, amphétamines, benzodiazépines...) posent le problème des stratégies de l'arrêt. Le sevrage des différentes substances peut être envisagé de manière séquentielle ou simultanée, le choix étant le plus souvent laissé au patient. Néanmoins, en cas de stratégie séquentielle, il est préférable de commencer par le sevrage en alcool.

Le tabagisme dans l'entourage est un facteur fréquent de récurrence. La motivation de l'entourage à l'arrêt du tabac constitue une étape importante de la prise en charge du fumeur.

#### **II.4.4. Traitements pharmacologiques**

##### **II.4.4.1. Substituts nicotiques :**

##### **Bases neurobiologiques de l'utilisation des substituts nicotiques**

La nicotine<sup>23</sup> est le principal alcaloïde de la feuille de tabac (10 mg de nicotine par gramme de feuille de tabac séché). La nicotine est une base faible dont l'absorption dépend du mode de préparation du tabac après la récolte. Les tabacs blonds sont séchés par flux d'air chaud dans des conditions hygrométriques contrôlées et produisent une fumée acide (pH 5,5). La nicotine, presque exclusivement ionisée en milieu acide, ne traverse pas les membranes. Son absorption par la muqueuse buccale est donc très faible. La fumée de cigarette doit être inhalée pour que la nicotine puisse être absorbée par voie alvéolaire et rejoindre le flux des capillaires pulmonaires, puis la circulation systémique artérielle, avant d'atteindre le cerveau en 10 à 20 secondes pour y exercer ses propriétés psychoactives. À l'inverse, les tabacs bruns sont séchés à l'air libre après avoir subi une fermentation destinée à réduire le taux d'alcaloïdes naturellement plus élevé dans ce type de tabac. Ils produisent une fumée neutre ou basique (pH 8 pour les cigares ou le tabac à pipe) permettant l'absorption de la nicotine non ionisée par les muqueuses en raison de sa liposolubilité et son hydrosolubilité.

La nicotine est une substance addictive.<sup>24</sup> Les substances capables d'induire une assuétude, encore appelées substances addictives, possèdent des caractères communs :

- elles sont douées de propriétés psychostimulantes et exercent des effets renforçateurs ;
- elles peuvent induire un comportement d'auto-administration chez l'animal dont l'équivalent chez l'homme est la recherche répétée et la consommation compulsive de ces substances ;
- leur privation entraîne des symptômes de manque corrigés par l'administration de cette substance.

Les propriétés psychoactives de la nicotine ont été démontrées chez l'animal. La nicotine améliore les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, l'apprentissage, ainsi que l'activité locomotrice. Toutefois, chez l'homme, les propriétés psychoactives de la nicotine restent controversées. Elle ne semble pas améliorer les fonctions cognitives chez les sujets non-fumeurs ou chez les fumeurs non-abstinents, mais elle corrige les troubles cognitifs induits par le sevrage chez les fumeurs.

Les expériences d'autoadministration de nicotine conduites chez l'animal ont conforté l'hypothèse d'une dépendance à la nicotine. Le principe consiste à implanter dans une veine un cathéter relié à un réservoir de nicotine. L'animal peut ainsi déclencher l'injection d'une dose de nicotine par appui sur un levier. L'administration spontanée et répétitive de ces injections définit le comportement d'autoadministration. Les expériences réalisées chez le singe et chez le rat démontrent la possibilité de déclencher un tel comportement avec la

nicotine. Ce comportement d'autoadministration est aboli lorsque la nicotine est remplacée par du sérum physiologique ou associée à la mécamylamine (antagoniste nicotinique).

Enfin, le sevrage tabagique entraîne un syndrome de manque caractérisé par une envie impérieuse de fumer, une irritabilité, des troubles de l'humeur et du sommeil. L'administration de nicotine par voie sous-cutanée, transdermique ou transmuqueuse permet de réduire, voire de supprimer, ces symptômes. Toutes ces données expérimentales confirment donc les propriétés addictives de la nicotine.

La nicotine active les voies neuronales de la récompense cérébrale. Le système de récompense cérébrale est principalement formé par les voies dopaminergiques mésolimbiques et mésocorticales. Les corps cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale se projettent vers le système limbique (ensemble de noyaux impliqués dans la régulation de l'humeur, le stress, les conduites affectives) par des fibres courtes formant la voie mésolimbique, et vers le cortex préfrontal et cingulaire par des fibres longues formant la voie mésocorticale. La dopamine est le neuromédiateur des voies mésolimbique et mésocorticale. De nombreuses substances exercent leur effet addictif en augmentant le taux de dopamine dans les synapses des voies mésolimbiques. Ainsi, les amphétamines facilitent la libération de dopamine par les fibres dopaminergiques alors que la cocaïne bloque sa recapture synaptique. Dans les deux cas, le résultat est l'augmentation de la concentration synaptique de dopamine et l'activation du système de récompense cérébrale.

La nicotine interfère avec le système de récompense cérébrale par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques distribués sur les voies dopaminergiques. La densité des récepteurs nicotique est particulièrement élevée sur les corps cellulaires des neurones de l'aire tegmentale ventrale, ainsi que sur les terminaisons nerveuses des voies mésostriatales, suggérant leur localisation présynaptique.

La nicotine exerce des effets différents sur le système de récompense selon que l'exposition est aiguë ou chronique. Les expérimentations animales utilisant les techniques de microdialyse cérébrale ont montré que l'administration d'une dose unique de nicotine entraînait une augmentation de la dopamine intracérébrale dans le noyau accumbens. En revanche, l'exposition chronique obtenue par injection sous-cutanée répétée de nicotine entraîne une désensibilisation des récepteurs cérébraux, avec pour conséquence une diminution de leur fonction biologique. Ainsi, la libération de dopamine induite par injection d'un bolus de nicotine est fortement diminuée chez les animaux ayant eu une exposition chronique préalable à la nicotine. Ce phénomène de désensibilisation pourrait être responsable de l'augmentation du nombre des récepteurs nicotiques cérébraux observée chez les animaux recevant un traitement prolongé par la nicotine ou chez les fumeurs réguliers. Cette augmentation du nombre de récepteurs ou up regulation constituerait un phénomène de neuroadaptation visant à compenser la désensibilisation du récepteur.

Les résultats en apparence contradictoires des effets aigus et chroniques de la nicotine sur la libération de dopamine et sur l'activation de la récompense cérébrale témoignent de la complexité des mécanismes de la dépendance. Le phénomène de désensibilisation/resensibilisation est transitoire et extrêmement

bref, de l'ordre de quelques millisecondes. Entre les cigarettes, les récepteurs pourraient rester dans un état désensibilisé tant que le taux de nicotine plasmatique demeure au-dessus d'une certaine valeur seuil. Au-dessous de cette valeur, les récepteurs se sensibilisent à nouveau, mettant à disposition un grand nombre de sites actifs inoccupés. La vacuité de ces récepteurs sensibles serait à l'origine du syndrome de manque ressenti par le fumeur. Les récepteurs cérébraux étant resensibilisés, le pic de nicotémie induit par une nouvelle cigarette pourrait stimuler à nouveau la récompense cérébrale, tandis que la nicotémie résiduelle favoriserait le retour des récepteurs à l'état désensibilisé, supprimant le syndrome de manque.

**Tableau 3 : Différentes présentations pharmaceutiques des substituts nicotiniques**

Tableau 3 Traitements pharmacologiques de l'aide au sevrage tabagique.			
Classethérapeutique	Présentation	Nom commercial	Dosage/unité
		Nicorette <sup>®</sup> , Nicorette <sup>®</sup> menthe, Nicorette <sup>®</sup> orange	2 mg
		Nicotinell <sup>®</sup> , Nicotinell <sup>®</sup> fruit ou menthe Nicogum <sup>®</sup>	2 mg
		Nicorette <sup>®</sup> , Nicorette <sup>®</sup> menthe	4 mg
		Nicotinell <sup>®</sup> menthe	4 mg
	Tablettes sublinguales et comprimés à sucer	Nicorette <sup>®</sup> microtab	2 mg
	Timbres	Niquitin <sup>®</sup> sans sucre comprimé à sucer	2mg
		Nicotinell TTS <sup>®</sup>	7-14-21 mg/24 heures
		Nicopatch <sup>®</sup>	idem
	Inhaleur	Niquitin <sup>®</sup>	idem
Psychotropes	Hydrochloride de bupropion	Nicorette <sup>®</sup> dispositif transdermique Nicorette	5-10-15 mg/16 heures

Les gommes dosées à 2 mg ou 4 mg par unité libèrent lors de leur mastication la nicotine, qui est absorbée par la muqueuse buccale. Il est recommandé de ne pas les utiliser comme les chewing-gums, mais de les mâcher de façon intermittente et de les placer contre la muqueuse jugale entre les phases de mastication. Leur efficacité est réduite lors de la consommation simultanée de boissons acides (café, thé, sodas). Il est préférable d'utiliser les gommes de

façon régulière (en moyenne une à deux gommes par heure) et d'adjoindre des gommes supplémentaires en cas de symptômes de manque. Les effets secondaires sont liés à l'irritation buccale qu'elles peuvent induire et aux troubles dyspeptiques en cas de mauvaise utilisation.

Les tablettes sublinguales (à laisser fondre sous la langue) constituent une alternative aux gommes. Elles sont dosées à 2 mg et les résultats obtenus sont comparables. La posologie est d'une à deux tablettes par heure sans dépasser la posologie quotidienne de 30 à 40 tablettes par 24 heures. Leur tolérance buccale est meilleure que celle des gommes.

Les comprimés à sucer ont été commercialisés plus récemment. Leur pharmacocinétique est identique à celle des tablettes. Ils sont dosés à 4 mg.

Les dispositifs transdermiques ou timbres délivrent environ 1 mg/h de nicotine. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 3 et 6 heures. On dispose actuellement de timbres de pharmacocinétique différente, libérant la nicotine sur 24 heures ou sur 16 heures. La concentration plasmatique moyenne produite par un timbre dosé à 21 mg est d'environ 50 % du taux plasmatique mesuré chez un sujet fumant 30 cigarettes par jour. Il est recommandé de les appliquer en peau saine, glabre ou éventuellement après rasage (régions deltoïde, pectorale, abdominale...) et d'en changer l'emplacement chaque jour.

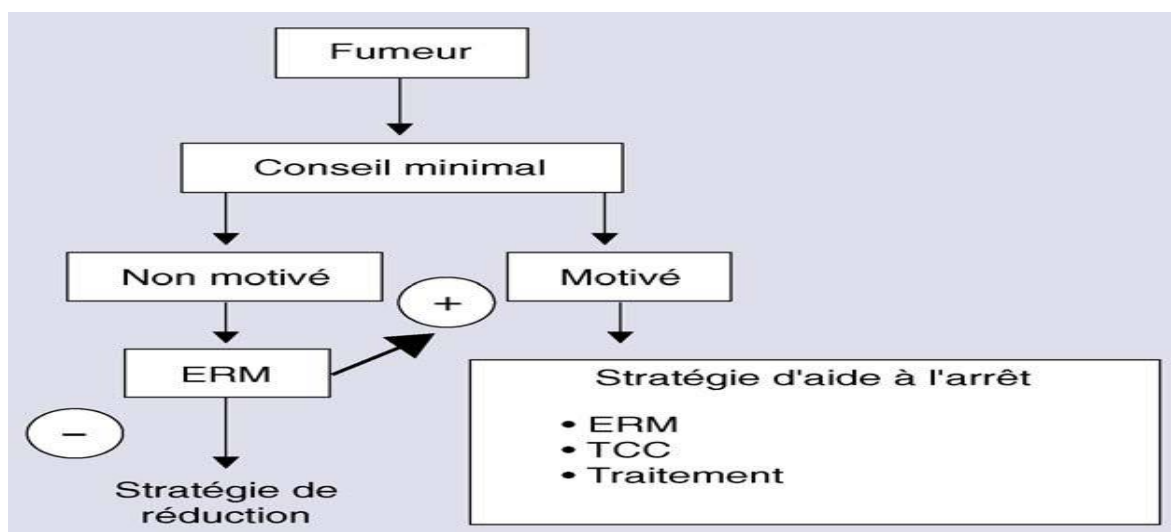
L'inhalateur est constitué par un tube creux contenant une cartouche poreuse imprégnée de nicotine, sur lequel le fumeur tire comme sur une cigarette. La nicotine n'étant pas chauffée, elle est entraînée par le flux aérien sous formes de gouttelettes absorbées par voie buccale. Ce procédé permet d'associer la substitution nicotinique et la composante comportementale. Chaque cartouche délivre en moyenne 1 à 2 mg de nicotine, soit l'équivalent d'une gomme à 2 mg.

Le spray nasal de nicotine induit un pic plasmatique en 5 à 10 minutes, permettant de soulager plus rapidement les symptômes de manque. Il n'est pas commercialisé en France.

**Pharmacocinétique des substituts nicotiques** Les différentes présentations pharmaceutiques des substituts nicotiques ne possèdent pas les mêmes propriétés pharmacocinétiques.

Les dispositifs transdermiques libèrent une quantité contrôlée de nicotine à travers la peau, de l'ordre de 1 mg/h, qu'il s'agisse des timbres utilisés sur 16 ou 24 heures. Le timbre de 30 cm<sup>2</sup> contenant 21 mg de produit actif assure une nicotémie nyctémérale ne dépassant pas 50 % de la valeur observée chez un fumeur consommant une cigarette par heure (Fig. 5). Le délai nécessaire à l'obtention du plateau de la nicotine sérique est de l'ordre de 3 à 6 heures.

Les gommes et les tablettes sublinguales dosées à 2 mg assurent un taux de substitution identique à celui du timbre, de l'ordre de 50 %, à condition de les utiliser à raison d'une unité par heure (Fig. 5). Les gommes dosées à 4 mg mâchées à raison d'une gomme par heure permettent d'obtenir une substitution de l'ordre de 75 %. L'avantage des gommes par rapport au timbre est l'obtention en moins de 30 minutes d'un pic de nicotémie, permettant de reproduire l'effet de la cigarette et de mieux contrôler les envies impérieuses de fumer (Fig. 6).  
L'avantage des pastilles



**Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'un fumeur lors d'une consultation médicale quelle qu'en soit la raison. ERM : entretien de renforcement de la motivation ; TCC : thérapies cognitives et comportementales**

### **Efficacité des substituts nicotiques**

L'efficacité des substituts nicotiques a été confirmée par plusieurs méta-analyses regroupant les essais randomisés effectués dans la population générale des fumeurs.<sup>28, 29, 30</sup> Tang et al., analysant les résultats de 40 essais, estiment l'efficacité des substituts nicotiques (l'efficacité est définie comme la différence entre les taux d'abstinence).

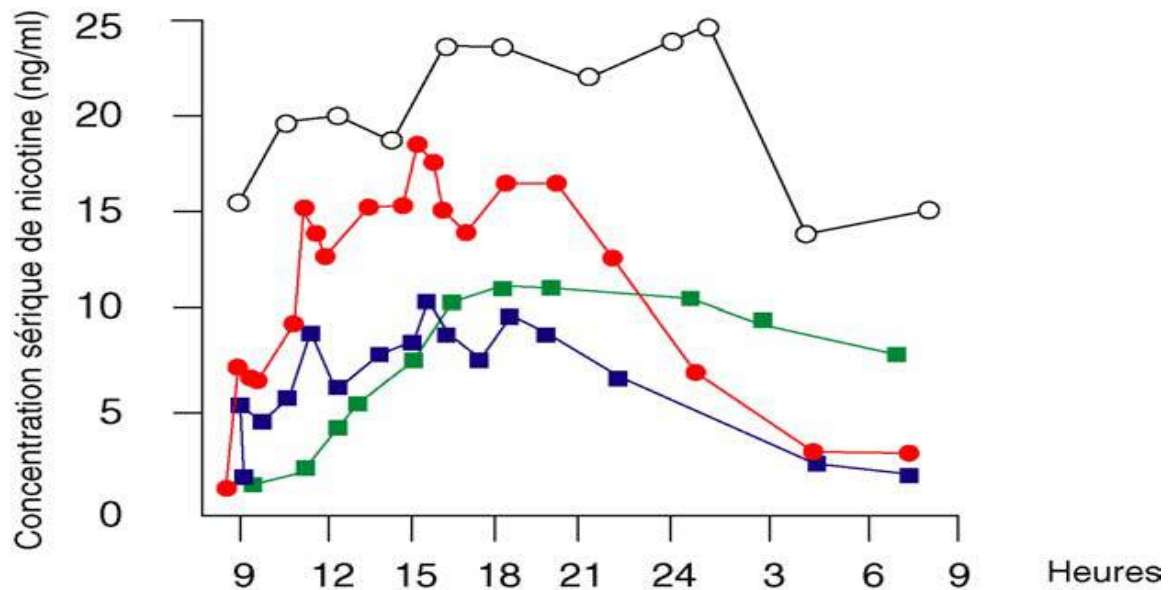


Figure 4 Nicotinicémie durant le nycthémère : En noir, nicotinicémie mesurée chez un sujet fumeur 1 cigarette/h ; en rouge, substitution avec une gomme dosée à 4 mg/h ; en bleu, substitution avec une gomme dosée à 2 mg/h ; en vert, sujet traité par un timbre nicotinique dosé à 21 mg/24 h. La meilleure substitution est obtenue par la gomme dosée à 4 mg, le délai d'action et le taux de substitution étant proches des valeurs observées chez le fumeur régulier.

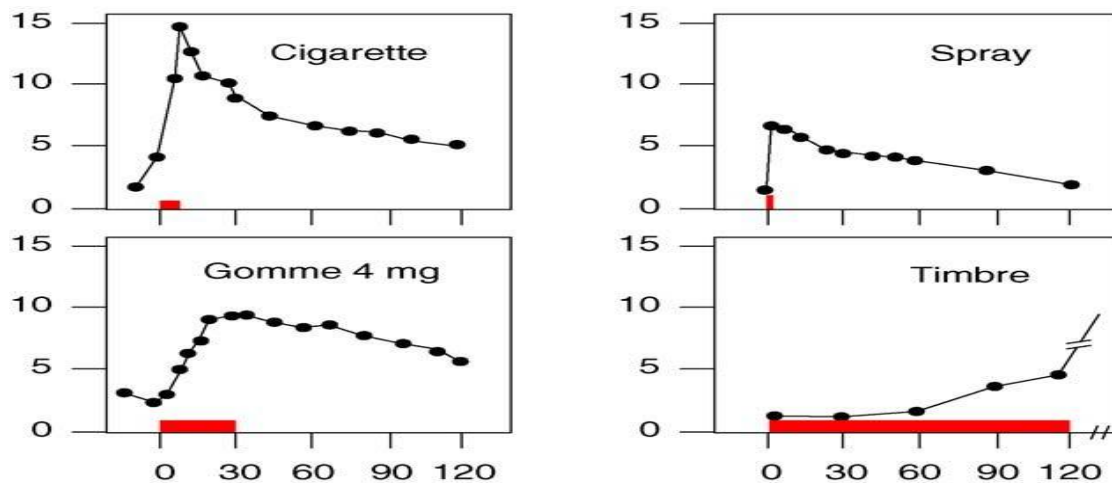


Figure 5 : Concentrations veineuses de nicotine (ng/ml) selon les différentes galéniques utilisées. En abscisse la barre rouge représente le temps d'exposition selon les modalités d'administration.

Des sujets traités par la nicotine et des sujets recevant un placebo) à 6% pour les gommes dosées à 2 mg, 21 % pour les gommes dosées à 4 mg et 12 % pour les timbres. Le traitement paraît d'autant plus efficace que la dépendance nicotinique est forte.<sup>28</sup> De même, le fait d'être volontaire plutôt que contraint d'arrêter de fumer augmente les chances de succès. La méta-analyse de Fiore et al. regroupant 17 essais (5 098 patients) estimant l'efficacité des timbres évalue le taux d'abstinence continue à 6 mois à 22 % avec le timbre contre 9 % avec un placebo, soit un risque relatif d'abstinence 2,5 fois supérieur au placebo. Les timbres délivrant la nicotine sur 16 et 24 heures semblent avoir une efficacité comparable. Enfin, la durée du traitement au-delà de 8 semaines ne paraît pas augmenter le taux d'abstinence.<sup>29</sup> Des résultats similaires sont rapportés dans la méta-analyse de Silagy estimant le risque relatif d'abstinence à 1,61 pour les gommes, 2,07 pour les timbres et 2,92 pour le spray nasal.<sup>30</sup>

La seule étude ayant évalué l'efficacité à long terme des substituts nicotiques est la Lung Health Study.<sup>31</sup> Les patients randomisés dans le groupe d'aide au sevrage tabagique ont bénéficié d'un programme de stratégies comportementales à raison de 12 séances pendant les dix premières semaines (quatre séances lors de la première semaine). Un traitement substitutif nicotinique était dispensé sous forme de gommes dosées à 2 mg prescrites ad libitum. Les principaux résultats démontrent l'efficacité des gommes nicotiques et précisent les éléments suivants.

Le taux d'abstinence est de 35 % à 1 an (contre 9 % pour le placebo) et 22% à 5 ans (contre 5,3 % pour le groupe placebo). Le rapport de succès

Est d'autant plus élevé que la dépendance tabagique initiale était importante (2,5 fois chez les fumeurs de moins de 15 cigarettes par jour et six fois chez les fumeurs de plus de 35 cigarettes par jour).<sup>31</sup>

Dans le groupe des fumeurs recevant une aide à l'arrêt du tabac, les deux tiers des participants qui ont arrêté de fumer consommaient une moyenne de 13 gommes par jour au début de l'étude. Un tiers des participants ayant rechuté rapportent une consommation régulière de gommes nicotiques malgré la poursuite du tabagisme. À 5 ans, 14 % des ex-fumeurs continuaient à mâcher en moyenne dix gommes par jour, et 5 % des sujets continuant à fumer consommaient entre six et sept gommes par jour.<sup>32</sup> Les taux de nicotine sérique chez les consommateurs de gommes (gommes seules ou en association avec les cigarettes) étaient pratiquement équivalents à ceux mesurés en début d'étude avant toute intervention. Ces résultats suggèrent l'existence d'un phénomène d'autotitration permettant au fumeur de maintenir un taux de nicotémie stable et souligne l'intérêt d'assurer d'une substitution adaptée.<sup>33</sup>

La tolérance des gommes nicotiques est excellente. Des effets secondaires mineurs et transitoires sont rapportées par 25 % des utilisateurs. Dans 5 % des cas, des effets secondaires à type de céphalées, troubles dyspeptiques, nausées, irritation ou ulcération buccale ont justifié l'interruption du traitement. Aucun accident cardiovasculaire ou décès n'a été imputable au traitement nicotinique.

#### **II.4.4.2. Indications et posologies :**

La majorité des essais regroupés dans ces méta-analyses ont été réalisés avec une posologie standard ne tenant pas compte du degré de la dépendance nicotinique. Quelques études récentes suggèrent qu'une augmentation de

posologie en fonction du degré de dépendance améliore les taux d'abstinence à court terme. Dans l'étude de Dale et al., un taux de substitution supérieur ou égal à 99 % est obtenu avec une posologie de 44 mg/j de nicotine (soit deux timbres de 30 cm<sup>2</sup>) chez les sujets fumant 40 cigarettes par jour. En revanche, pour une même consommation, elle n'est que de 40 % lorsque la substitution est assurée par un timbre dosé à 22 mg/j, posologie standard recommandée pour l'autorisation de mise sur le marché. Le taux d'abstinence paraît étroitement corrélé au taux de substitution à la quatrième semaine de l'essai, atteignant 100% dans le groupe des patients correctement substitués.

L'intérêt de l'adaptation posologique a été confirmé par une large étude multicentrique européenne impliquant plus de 3 500 patients. Le taux d'abstinence est plus élevé avec une posologie de 25 mg/j que de 15 mg/j. En revanche, la durée du traitement (22 versus 8 semaines) n'influence pas le taux d'abstinence à 12 mois.<sup>35</sup>

En pratique, les schémas suivants peuvent être proposés à titre indicatif.

En cas de dépendance faible, la prise en charge repose sur le soutien psychologique et les stratégies comportementales. Les gommes ou les tablettes sublinguales peuvent être utilisées à la demande pour contrôler les envies de fumer.

En cas de dépendance modérée ( $4 \leq \text{Fagerström} < 7$ ), la substitution nicotinique fait appel aux systèmes transdermiques. La posologie initiale est de 21 mg/j chez les sujets dont la consommation est comprise entre dix et 20 cigarettes par jour. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à prolonger le traitement au-delà de 8 semaines, ni à prescrire des doses dégressives comme le préconisent les fabricants. Les gommes dosées à 2 mg ou les tablettes

sublinguales peuvent être utilisées, à condition de recommander aux patients une prise régulière d'environ une gomme par heure.

En cas de forte dépendance ( $Fagerström \geq 7$ ), l'obtention d'un taux de substitution adéquat nécessite le recours à des posologies élevées. Il n'est pas rare d'utiliser simultanément deux timbres de 30 cm<sup>2</sup> chez le même sujet, soit un apport de près de 42 mg/24 heures. Les gommes à 4 mg à raison d'une gomme par heure assurent elles aussi une excellente substitution.<sup>36</sup> Le choix entre ces deux galéniques dépend des préférences des patients et de leur tolérance respective.

En cas de persistance de pulsions à fumer ou de symptômes de sevrage, il est possible d'associer aux systèmes transdermiques une substitution orale (gommes, tablettes ou inhalateur).<sup>37</sup> Toutefois, les associations ne sont pas encore mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.

#### **II.4.4.3. Psychotropes: hydrochloride de bupropion (Zyban®) :**

Les psychotropes ont renforcé récemment l'arsenal thérapeutique du sevrage tabagique. Les essais thérapeutiques réalisés avec la nortriptyline<sup>38</sup> ou le moclobémide avaient déjà montré l'intérêt des antidépresseurs dans le sevrage tabagique. La confirmation a été apportée par les études récentes réalisées avec l'hydrochloride de bupropion (Zyban®).

#### **II.4.4.4. Mécanisme d'action du bupropion :**

Le mécanisme de l'effet antidépresseur du Zyban® est mal connu, mais semble s'exercer par l'inhibition de la recapture synaptique de la dopamine et de la noradrénaline. Ce mécanisme d'action explique également ses effets dans l'aide à l'arrêt du tabac : l'augmentation de la concentration de dopamine dans

les voies mésolimbiques et mésocorticales favorise l'activation du système de récompense cérébrale et réduit l'intensité des symptômes de manque.

### **Efficacité du bupropion dans les principaux essais thérapeutiques**

Efficacité sur le taux d'abstinence. Les deux études principales ayant permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché du Zyban® ont été conduites chez des fumeurs âgés de plus de 18 ans, motivés à l'arrêt, fumant au moins 15 cigarettes par jour et ayant une dépendance pharmacologique modérée ou forte. Les sujets ayant une association morbide (trait anxiodépressif, alcoolisme, toxicomanie) ont été exclus de ces études. L'efficacité du Zyban® est évaluée sur la base de deux critères principaux.

Le critère le plus strict est le taux d'abstinence continue défini comme le nombre de sujets n'ayant fumé aucune cigarette depuis la date d'arrêt. Dans l'étude de Hurt et al. comparant l'efficacité du Zyban® à 100, 150 ou 300 mg/j, les taux d'abstinence continue à 12 mois sont respectivement de 19,6 %, 22,9 % et 23,1 % contre 12,4 % pour le groupe placebo. Dans cette étude de dose, la posologie de 300 mg/j semble plus efficace que celle de 150 mg/j, mais la différence n'apparaît pas significative. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Jorenby et al. comparant le timbre nicotinique (21 mg/j), le Zyban® (300 mg/j) et l'association des deux. Les taux d'abstinence continuent à 12 mois sont respectivement de 9,8 %, 18,4 % et 22,5 % contre 5,6 % pour le groupe placebo. Le bénéfice du traitement combiné semble légèrement supérieur à celui obtenu avec le Zyban® seul, mais sans différence significative.

Le taux d'abstinence au point de prévalence de 7 jours est un critère plus permissif. Il est défini comme le nombre de sujets n'ayant fumé aucune cigarette dans les 7 jours précédant l'évaluation. L'intérêt de ce critère est de

comptabiliser les sujets redevenus abstinents après avoir fait un « faux pas ». Cette situation fréquente en pratique courante ne peut en aucun cas être considérée comme un échec de sevrage. Dans tous les cas, l'abstinence est confirmée par les valeurs du monoxyde de carbone expiré inférieures à 10 ppm. Dans l'étude de Hurt et al., le taux d'abstinence au point de prévalence était de 44 % à la fin du traitement de 7 semaines (versus 19 % pour le placebo) et de 23% à 12 mois (versus 12,4 % pour le placebo).

En définitive, les résultats de ces études concordent pour affirmer que l'efficacité du Zyban® est deux fois supérieure à celle du placebo.

Sevrage et dépression. La prévalence d'un trait anxiodépressif passé ou actuel est particulièrement élevée dans la population des fumeurs fortement dépendants, de l'ordre de 30 %. La survenue d'un syndrome dépressif constitue une complication du sevrage non exceptionnelle, en particulier chez les fumeurs ayant un antécédent dépressif majeur. De plus, il a été montré que le sevrage tabagique est plus difficile chez les sujets ayant une dépression actuelle en raison d'une intensité plus forte des symptômes de sevrage.

Chez les fumeurs non déprimés, les symptômes de sevrage sont atténués par le Zyban®. Il n'a pas été observé de dépression apparaissant en cours de sevrage dans le cadre des études citées précédemment. Des taux d'abstinence comparables sont obtenus chez les patients ayant un antécédent majeur de dépression et traités par Zyban®, mais la majorité des reprises du tabagisme semblent corrélées avec la survenue de symptômes dépressifs.

À l'inverse, il n'existe aucune étude ayant évalué le Zyban® chez les fumeurs présentant un syndrome anxiodépressif au moment de l'arrêt. Dans cette population, il convient d'être prudent en début de traitement en raison des

risques potentiels de levée d'inhibition ou encore de la survenue de trouble panique<sup>40</sup> justifiant de revoir systématiquement le patient à la fin de la première semaine de traitement. Enfin, la durée d'un traitement de sevrage, comprise entre 7 et 9 semaines, est insuffisante pour contrôler une dépression et expose au risque de rechute ou d'aggravation du syndrome dépressif à l'arrêt du Zyban®.

Prise de poids. Chez les sujets abstinents traités par Zyban®, la prise de poids reste inférieure à celle des sujets du groupe placebo pendant toute la période de traitement. La prise de poids moyenne est de 1,3 kg en fin de traitement contre 2,9 kg pour le groupe placebo.<sup>40</sup> La limitation de la prise de poids est maximale (de l'ordre de 1,1 kg) avec l'association du Zyban® et d'un substitut nicotinique. Néanmoins, le suivi ultérieur a montré que les différences de poids entre le groupe traité et placebo s'estompaient après l'arrêt du Zyban®. Il est donc justifié de prévenir les fumeurs qu'une prise de poids différée est toujours possible.

Effets secondaires et effets indésirables graves Effets secondaires. Les plus fréquents sont l'insomnie et la sécheresse de bouche. L'insomnie est rapportée par 30 à 40 % des patients traités par Zyban® (mais également 20 % des patients traités par placebo). La sécheresse buccale est rapportée dans 10 à 15 % des cas. Elle est rarement responsable de l'arrêt du médicament. D'autres effets secondaires ont été signalés, mais leur incidence est plus faible. Une constipation parfois opiniâtre est possible. Quelques cas d'hypertension artérielle apparaissant sous traitement ont été rapportés, notamment en cas d'association du Zyban® et des substituts nicotiniques, imposant une surveillance tensionnelle chez les sujets traités par une telle association.<sup>40,41,44</sup> L'absence d'étude évaluant la tolérance cardiovasculaire du Zyban® chez les sujets coronariens justifie la prudence en cas d'angine de poitrine instable ou d'infarctus du myocarde récent.

Effets indésirables graves. Ils sont rares. Une hypersensibilité au bupropion, dont la prévalence est estimée à 3 %, se manifeste le plus souvent par un prurit, un rash cutané ou un angioedème. L'évolution est bénigne, mais l'arrêt du médicament est indispensable. Un traitement antihistaminique peut hâter la résolution des symptômes. Des formes plus sévères de toxidermies ou de bronchospasmes ont été occasionnellement rapportées. Enfin, quelques cas de maladie sérique ont été signalés. Ils surviennent de 10 à 20 jours après le début du traitement et associent fièvre, polyarthralgies et urticaire.

Le risque de convulsion est estimé à 0,1 %.<sup>45</sup> Ce risque semble directement lié à deux paramètres.

Le premier est la prédisposition individuelle aux convulsions. Elle est facile à identifier en cas antécédents d'épilepsie, de tumeur ou de traumatisme cérébral, d'abus d'alcool. Elle inclut également les états dépressifs, les troubles bipolaires, la coadministration de médicaments abaissant le seuil d'hyperexcitabilité cérébrale (théophylline, corticoïdes, neuroleptiques, antidépresseurs).

Le risque de convulsion est également corrélé à la concentration sérique du bupropion et de ses métabolites. L'adaptation posologique du Zyban® doit se faire progressivement et la posologie maximale ne doit pas dépasser 300 mg/j. De même, il est conseillé d'éviter la prescription concomitante de médicaments interférant avec le cytochrome P450 et risquant d'induire un surdosage du Zyban®. Parmi ceux-ci, il convient de citer les neuroleptiques (Haldol®, Risperdal®, Melleril®...), les antidépresseurs imipraminiques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Prozac®, Floxyfral®), les antiarythmiques (Rythmol®, Flécaïne®), les bêtabloquants (Seloken®...)<sup>46</sup>

Sous réserve de respecter ces règles de prescription, le risque de convulsion est faible. La plupart des cas rapportés après la mise sur le marché du médicament seraient liés au non-respect des contre-indications.

### **En pratique**

Le bupropion est indiqué chez les fumeurs ayant une dépendance modérée ou forte, motivés à l'arrêt. Sa place dans le traitement de la dépendance tabagique est discutée :

- certains prescrivent indifféremment le bupropion ou les substituts nicotiques en première intention puisque leurs indications sont les mêmes ;
- d'autres réservent l'indication du bupropion aux échecs de la substitution nicotinique, considérant que le rapport risque-bénéfice est plus important pour le bupropion que pour les substituts nicotiques.
- l'association du bupropion et des substituts nicotiques peut être envisagée d'emblée en cas de dépendance forte ou très forte, ou secondairement en cas de persistance de symptômes de manque ou d'envies impérieuses de fumer chez les sujets traités par bupropion.

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité au bupropion, l'épilepsie et les facteurs abaissant le seuil d'excitabilité cérébrale : tumeurs ou traumatismes cérébraux, alcoolisations aiguës et sevrage alcoolique, sevrage en benzodiazépines, traitements psychostimulants et anorexigènes, inhibiteurs de la monoamine oxydase, corticoïdes systémiques, théophylline, sulfamides hypoglycémiants et insuline. Les troubles psychiatriques bipolaires constituent également une contre-indication. Par ailleurs, le bupropion n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte ou allaitant.

La posologie recommandée est de 150 mg/j (1 comprimé par jour) pendant la première semaine puis de 300 mg /j en deux prises espacées d'au moins 8 heures à partir de la deuxième semaine de traitement. La date d'arrêt du tabac doit se situer au cours de la deuxième semaine de traitement. La durée du traitement est de 7 à 9 semaines. La prolongation du traitement ne diminue pas le taux de rechute.

#### **II.4. 5. Stratégies comportementales :**

Initiées dès la première consultation, elles doivent être systématiquement associées aux traitements pharmacologiques dont elles permettent d'améliorer le taux de succès. Elles ont pour but :

- de renforcer la motivation des sujets en rappelant les éléments de la balance décisionnelle initiale ; il est à noter que près de 20 % des individus attribuent la rechute à une perte de leur motivation ;
- d'aider le patient à identifier les situations à risque de fumer et d'établir les stratégies de lutte ;
- de gérer les « faux pas » définis par la reprise ponctuelle ou transitoire du tabagisme.

##### **II.4.5.1. Autres méthodes :**

De nombreuses autres méthodes d'aide à l'arrêt du tabac sont proposées dans le cadre d'une pratique médicale ou paramédicale : acupuncture, mésothérapie, homéopathie, phytothérapie, hypnose, auriculolaser... Les résultats de ces approches sont pour la plupart non évalués ou d'évaluation discutable au plan méthodologique. Elles peuvent cependant aider le patient en renforçant sa motivation.

#### **II.4.5.2. Modalités du suivi :**

C'est probablement la phase du sevrage la plus difficile, nécessitant une grande expérience clinique. Les consultations répétées permettent d'adapter la posologie des traitements, de rechercher les complications du sevrage, de renforcer la motivation du patient et de développer les stratégies comportementales.

#### **II.4.5.3 Rythme des consultations :**

Il dépend des facteurs initiaux du pronostic. Chez les sujets motivés, peu dépendants, sans comorbidité associée, le rythme d'une consultation tous les 15 jours pendant le premier mois, puis trimestrielle, paraît suffisant. En revanche, les sujets fortement dépendants, et a fortiori lorsqu'un antécédent dépressif majeur ou un état dépressif a été identifié, justifient habituellement d'une consultation hebdomadaire durant le premier mois, puis une consultation mensuelle pendant les 2 mois suivants. Ce rythme rapproché permet en outre d'évaluer la tolérance d'un traitement antidépresseur lorsque celui-ci a été instauré.

#### **II.4.6 Adaptation posologique :**

##### **II.4.6.1 Surdosage nicotinique :**

Des symptômes de surdosage nicotinique peuvent survenir en cas de traitement substitutif inadapté, mais ils sont rarement observés chez les fumeurs dépendants. Ils sont liés pour la plupart à une stimulation adrénergique : troubles digestifs (nausées, vomissements), vertiges, céphalées, tremblements. En revanche, les troubles du sommeil sont fréquents (20 % des cas dans certaines études) et peuvent être prévenus par le retrait du timbre au coucher ou l'utilisation de timbres 16 heures.

#### **II.4.6.2 Syndrome de sevrage :**

À l'inverse, un syndrome de manque peut survenir en cas de sous-dosage nicotinique. Il comporte des signes d'intensité variable que l'on peut évaluer sur Une échelle semi-quantitative :

- envie impérieuse de fumer ;
- humeur dépressive ;
- insomnie ;
- irritabilité, frustration, accès de colère ;
- anxiété ;
- difficulté à se concentrer ;
- agitation ;
- ralentissement de la fréquence cardiaque ;

• augmentation de l'appétit et prise de poids. Tous ces symptômes peuvent retentir sur le comportement social ou perturber l'activité professionnelle. En cas de traitement nicotinique, le contrôle du syndrome de sevrage peut être obtenu en augmentant la posologie de nicotine transdermique ou en associant le timbre et les formes orales de nicotine.

#### **II.4.6.3 Tolérance des médicaments :**

La tolérance des substituts nicotiniques est bonne. Les principaux effets secondaires sont le prurit ou l'œdème à l'emplacement des timbres, et l'irritation buccale, l'hypersialorrhée et les brûlures gastriques lors de l'utilisation des gommes. Les principaux effets secondaires rapportés avec l'hydrochloride de bupropion sont la sécheresse buccale ou plus fréquemment l'insomnie de milieu

de nuit. Pour pallier cet inconvénient, il est conseillé d'avancer la prise du soir ou de l'interrompre transitoirement.

#### **II.4.7 Complications du sevrage :**

##### **II.4.7.1 Troubles anxiodépressifs :**

La survenue de manifestations anxiodépressives au cours du sevrage est fréquente. Elles doivent être distinguées de l'humeur dépressive du syndrome de manque, souvent modérée, transitoire et réversible par l'augmentation des posologies de nicotine. En cas de dépression caractérisée, le recours à un traitement antidépresseur peut être justifié. Les choix préférentiels se font vers les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine) en raison de leur bonne tolérance. Le Zyban® n'est pas contre-indiqué en cas de dépression, mais la surveillance doit être particulièrement stricte en début de traitement et un relais doit être pris par un autre antidépresseur à la fin du traitement.

##### **II.4.7.2 Prise de poids**

La prise de poids observée à l'arrêt du tabac est en moyenne de 3 à 4 kg. Certains sujets peuvent accuser des prises de poids importantes (10 kg et plus), justifiant une surveillance régulière. Certains facteurs prédictifs de la prise de poids ont été rapportés : le sexe féminin, les antécédents de variation importante de poids. Elle doit être prise en charge précocement par des conseils hygiéno-diététiques appropriés (exercice physique, adaptation de la ration calorique, éviction du grignotage).

## **II. 5.Recommandations pratiques pour la prise en charge du tabagisme**

L'organisation pratique et la coordination des différentes aides à l'arrêt sont résumées dans la Fig. 4. Il existe plusieurs niveaux d'intervention en fonction du type de pratique médicale (médecine générale ou médecine de spécialité) et du degré de motivation des fumeurs.

### **II.5.1 Recensement des fumeurs en médecine générale**

La prévention des bronchopneumopathies chroniques obstructives est d'autant plus efficace que l'arrêt du tabac survient précocement. Il est donc essentiel de préciser le statut tabagique de chaque consultant et de le consigner dans son dossier au même titre que les autres signes vitaux (pouls, tension artérielle...), quel que soit le motif de la consultation initiale. Les médecins généralistes occupent une position privilégiée pour assurer ce recensement et développer les actions d'information et de prévention.

### **II.5.2 Conseil minimal**

Le conseil minimum peut être réalisé par n'importe quel médecin, mais il est particulièrement adapté à la pratique de médecine générale. Il consiste à poser deux questions : « Fumez-vous ? » et « Avez- vous envisagé ou souhaitez-vous arrêter de fumer ? ». Le fumeur est alors sensibilisé au rôle néfaste du tabac sur la santé, à l'intérêt d'arrêter de fumer et aux possibilités d'aide à l'arrêt actuellement disponibles. Les études démontrent qu'une intervention de l'ordre de 2 à 3 minutes augmente de façon significative le taux d'arrêt du tabagisme (l'efficacité est estimée à 200 000 arrêts par an en France si l'ensemble des généralistes délivraient le conseil minimal). Le plus souvent, il est possible au terme de ce conseil d'évaluer le degré de motivation à l'arrêt du fumeur.

## **I. 6. prevention**

Depuis quelques années, l'aide à l'arrêt du tabac s'appuie sur des techniques de renforcement de motivation et de stratégies cognitives et comportementales. Ces techniques peuvent être adaptées en interventions brèves et répétitives d'une durée de quelques minutes (Tableaux 4,5). Elles s'adressent à différentes catégories de fumeurs :

- chez le fumeur au stade de l'action, elles sont utilisées en association avec les traitements pharmacologiques ; elles servent à renforcer la motivation, et à développer les stratégies cognitives et comportementales pour identifier les situations à risque et les éviter ;
- chez les fumeurs souhaitant différer l'arrêt, ces interventions ont pour but de faire évoluer la réflexion du fumeur et de faciliter le passage au stade intentionnel et à l'action ;
- chez les ex-fumeurs récents, elles sont utilisées pour éviter les rechutes.

### **Interventions chez le fumeur non motivé pour l'arrêt**

Les patients ne souhaitant pas arrêter de fumer peuvent bénéficier d'entretiens de motivation. L'intervention du médecin a pour objectif de préciser les freins éventuels : manque d'information sur l'efficacité des traitements de la dépendance, ressources financières insuffisantes, crainte des conséquences du sevrage ou enfin peur des rechutes sur les bases d'expériences antérieures. Ces patients peuvent répondre aux entretiens de renforcement de la motivation déployés pour éduquer, rassurer et motiver. Le Tableau 5 souligne les composantes de l'intervention motivationnelle construite autour des éléments de justification, de risque, de récompense, de blocages, de répétition. Il est

évident que l'entretien motivationnel est d'autant plus efficace que le clinicien est empathique, développe l'autonomie de son patient (choix parmi plusieurs options), évite les confrontations et favorise l'auto efficacité.

En cas de refus réitéré, le médecin peut alors proposer une réduction de consommation compensée à l'aide d'une substitution pharmacologique (Fig. 4).

### **Réduction de consommation**

En cas d'échec d'un sevrage total, il est possible de proposer une stratégie alternative consistant à réduire la consommation. L'étude de Bolliger et al. a montré qu'une réduction de la consommation quotidienne de cigarettes de 50 % pouvait être maintenue à 24 mois grâce à une substitution nicotinique orale prolongée. Ainsi, 9,5 % des fumeurs traités ont diminué leur consommation de moitié pendant toute la durée de l'étude contre seulement 3 % dans le groupe placebo.

#### **Tableau 4 Liste des interventions brèves d'aide à l'arrêt du tabac (d'après21).**

Actions stratégies à mettre en œuvre

Étape 1 : préciser systématiquement le statut tabagique

Préciser le statut tabagique de chaque patient à chaque consultation

Inclure dans le recueil des signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, poids) le statut tabagique : fumeur, ex-fumeur, non-fumeur

-Au besoin, s'aider d'adhésifs mentionnant le statut tabagique à coller sur le dossier ou l'inclure dans le dossier médical informatisé  
Etape 2 : inciter les patients à arrêter de fumer

Encourager de manière claire, déterminée et personnalisée les fumeurs à arrêter

**Les conseils doivent être :**

**Clairs :** « Je pense qu'il est important que vous arrêtiez de fumer et je peux vous aider ».

**Déterminés:** « En tant que médecin, je dois vous informer qu'arrêter de fumer est une démarche essentielle qui permettrait de protéger votre santé actuelle et de la préserver ultérieurement. Je peux vous y aider ».

**Personnalisés :** le conseil peut porter sur la santé ou la maladie, les coûts économiques, l'impact du tabagisme passif sur les enfants.

Etape 3 : évaluer la motivation l'arrêt.

Demander à chaque fumeur s'il est consentant pour faire un essai d'arrêt dans la période actuelle (dans les 30 jours)

Si le patient se dit prêt à arrêter de fumer, proposer une aide.

Si le patient désire un soutien intensif, lui proposer un traitement (soutien, traitement pharmacologique) ou l'adresser à un centre spécialisé.

Si le patient n'est pas consentant, proposer des entretiens de renforcement de la motivation

Si le patient appartient à un groupe particulier (adolescent, femme enceinte ...), proposer une information complémentaire

Etape 4 : aider le patient à arrêter de fumer.

Aider le patient en établissant un plan d'arrêt Choisir une date (idéalement la date doit être choisie dans les 2 semaines).

Dans la période précédant l'arrêt, éviter de fumer dans les endroits où le fumeur passe le plus de temps (bureau, maison, voiture)

Supprimer de l'environnement domestique les paquets de cigarettes, les briquets, cendriers.

Lui conseiller d'avertir sa famille, ses amis, ses collègues de son intention d'arrêter. Choisir dans son entourage un soutien compréhensif

Anticiper les difficultés, en particulier celles des premières semaines liées à la survenue de symptômes de sevrage.

Donner des conseils pratiques Abstinence : l'abstinence complète est un **objectif essentiel** : « *Pas une seule bouffée après la date d'arrêt* » (pour les patients motivés à l'arrêt)

Utiliser l'expérience des essais antérieurs : identifier les facteurs d'aide et les facteurs de rechute

Anticiper les déclencheurs et les défis

Apporter un soutien médical lors des consultations

Inciter le patient à solliciter un soutien extra- médical

Recommander d'utiliser une aide pharmacologique

Assurer un soutien médical tout en encourageant la démarche du patient

Demander à un membre de la famille, un ami, un collègue de travail de soutenir la démarche entreprise pour arrêter de fumer

Recommander l'utilisation de médicaments dont l'efficacité est démontrée Expliquer leurs effets : ils augmentent le taux de succès et réduisent les symptômes de manque Assurer un complément d'information Utiliser les documents mis à disposition par les organismes de lutte contre le tabagisme (CFES, OFT ...)

### **Assurer un suivi par contact direct ou par téléphone**

Le premier contact doit se situer dans la première semaine suivant l'arrêt  
Un second contact doit être assuré dans le premier mois.

En cas de succès, le clinicien doit féliciter le patient

En cas de rechute : dédramatiser. Analyser les circonstances du faux pas et s'en servir pour mieux gérer les situations à risques ultérieures

CFES : Comité français d'éducation pour la santé ; OFT : Office français du tabagisme.

Différence soit significative, le pourcentage de sujets ayant réduit durablement leur consommation paraît faible et semble s'expliquer en partie par la substitution insuffisante (en moyenne cartouches de nicotine par jour, correspondant à quatre cigarettes par jour). Par ailleurs, la réduction de consommation s'accompagne d'une modification de la façon de fumer conduisant le fumeur à effectuer une hyperextraction de la nicotine et des produits de combustion. Dans l'étude de Bolliger et al.,<sup>50</sup> ce phénomène explique probablement la faible diminution du taux de monoxyde de carbone expiré (environ 20 %) chez les sujets ayant réduit leur consommation de cigarettes de moitié.

### **Actions : Stratégies à mettre en œuvre**

Préciser les justificatifs de l'arrêt      Encourager le patient à justifier les raisons pertinentes de sa décision, en étant aussi précis que possible. Les renseignements sur la motivation ont un très grand impact si elles sont adaptées à la situation spécifique d'un patient donné : état de santé, situation sociale ou familiale, expérience d'arrêt antérieur.

Prendre conscience des risques du tabac Le praticien doit conduire le patient à identifier les conséquences négatives du tabagisme. Il doit suggérer et souligner celles qui paraissent les plus pertinentes pour le patient considéré. À titre d'exemple, on peut citer : les risques à court terme : essoufflement, exacerbation de l'asthme, difficulté pour la grossesse

Les risques à long terme : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cancers des voies respiratoires et de la vessie, bronchopneumopathie chronique obstructive

Les risques environnementaux

Le praticien doit signaler que les cigarettes légères ou les autres consommations de tabac (cigarettes sans tabac, cigares, pipe) n'élimine pas ces risques

La récompense Le praticien doit demander au patient d'identifier les bénéfices de l'arrêt du tabac. Il suggère et souligne ceux qui semblent particulièrement appropriés pour le patient considéré. À titre d'exemples :

**L'amélioration** de la santé.

**L'amélioration** du goût des aliments et de l'odorat suppression des odeurs de tabac (maison, voiture, vêtements).

**L'exemplarité** pour ses enfants, l'améliorer de leur environnement, la culpabilité vis-à-vis de l'entourage non-fumeur.

### **Les meilleures performances physiques.**

**Les barrages :** Le praticien conduit le patient à s'interroger sur les obstacles de l'arrêt et souligne les éléments thérapeutiques permettant de contourner ces obstacles. Il s'agit essentiellement :

Des symptômes de sevrage de la peur des rechutes de la prise de poids.

Du manque de soutien de la dépression.

De la perte du plaisir de fumer.

**Les répétitions :** les interventions motivationnelles doivent être répétées en cas de démotivation à chaque consultation si nécessaire.

Les patients qui ont déjà des expériences infructueuses d'arrêt antérieur doivent être informés que les ex-fumeurs ont pour la plupart fait plusieurs tentatives avant de s'arrêter résulte que la limitation de la consommation ne s'accompagne pas de façon certaine d'une réduction du risque. Il est donc important d'assurer une substitution suffisante pour éviter les mécanismes de compensation aboutissant au maintien, voire à l'augmentation du risque.

Les traitements pharmacologiques tels que les substituts nicotiques ou le bupropion constituent des progrès indiscutables dans l'aide à l'arrêt du tabac. Leur efficacité est en moyenne deux à trois fois supérieure à celle du placebo. Le choix entre ces deux classes thérapeutiques doit tenir compte des expériences antérieures d'arrêt du tabac, du souhait du patient, de la tolérance et du respect des contre-indications de chacun des médicaments. L'association des substituts nicotiques et du bupropion semble donner des résultats supérieurs à chacune des classes thérapeutiques utilisée seule. Toutefois, le traitement pharmacologique ne doit pas occulter la prise en charge comportementale de la dépendance tabagique.



# **Infections liées au tabagisme**

### **III. Infections liées au tabagisme**

#### **Introduction**

Le tabagisme et la tuberculose (TB) représentent deux enjeux majeurs de santé publique au niveau mondial ; en particulier dans les pays émergents. L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'exposer les données concernant la relation entre tabagisme et tuberculose maladie (TM), son évolution et l'influence sur l'observance du traitement. Les mécanismes expliquant la majoration du risque tuberculeux induit par l'exposition à la fumée de tabac, ainsi que les mesures de contrôle simultané des épidémies du tabagisme et de la tuberculose seront également abordés.

#### **Méthode**

Une recherche sur medline a été réalisée sur la période 1980—2011 en utilisant les mots clés suivants : smoking (ou tobacco)/tuberculosis ; smoking (ou tobacco)/tuberculosis/ mortality ; smoking (ou tobacco)/tuberculosis/recurrence ; smoking (ou tobacco)/tuberculosis/treatment ; smoking (ou tobacco)/tuberculosis/treatment/adherence, avec les limites Title/Abstract et Human. Les langues retenues étaient l'anglais et le français. Parmi les 474 articles, 108 ont été sélectionnés pour relecture de leur résumé et 76 ont finalement été retenus.

Les données ont été extraites des articles retenus à l'aide d'une grille de recueil (MU a réalisé cette grille et extrait les données). Une double lecture des articles a été réalisée (MU et JP).

### **III.1. Tabagisme et tuberculose maladie**

#### **III.1.1. Tabagisme actif :**

Déjà en 1956, Lowe [1] avait noté, dans une étude cas-témoins réalisée au Royaume-Uni chez des sujets âgés de plus de 30 ans, une prévalence plus importante de fumeurs (tabagisme  $\geq 20$  cigarettes par jour) parmi les patients atteints de TM (50,1 % chez les hommes et 11,4 % chez les femmes) que chez les témoins (43,4 % chez les hommes et 2,4 % chez les femmes). Il existait de plus une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes. Plusieurs revues générales ont depuis confirmé le caractère significatif de la relation entre tabagisme actif et TM [2—7].

Nous distinguerons les études regroupant les formes pulmonaires et extrapulmonaires de la TM et celles s'étant intéressées aux seules tuberculoses pulmonaires (TBP).

#### **III.1.2. Tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire :**

La méta-analyse de Bates et al. [5], portant sur 13 études, a montré une association positive entre tabagisme (fumeurs actuels et/ou ex-fumeurs) et TM (RC = 2,27 ; IC95 % : 1,90—2,71), comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Une étude menée aux États-Unis [8] a noté une association positive entre un tabagisme actuel (durée du tabagisme  $\geq 30$  années) et TM (RC = 2,6 ; IC95 % : 1,1—5,9). Une autre [9], réalisée à Liverpool, a montré une association positive entre tabagisme (actuel ou ancien, pour une durée du tabagisme  $\geq 30$  années) et TM (RC = 2,3 ; IC95 % : 1,2—4,2). L'étude de Leung et al. [10], réalisée à Hong Kong, a montré une association positive entre tabagisme et TM dans le groupe des fumeurs actuels et ex-fumeurs âgés de moins de 65 ans (RC

= 2,40 ; IC95 % : 1,71—3,39) et chez ceux âgés de 65 ans ou plus (RC = 2,19 ; IC95 % : 1,60—2,98), comparativement à ceux n'ayant jamais fumé. Certains signes cliniques (toux et dyspnée), radiologiques (atteinte des lobes supérieurs, excavations et miliaire) et bactériologiques (cultures positives à partir de l'expectoration) étaient plus fréquents ( $p < 0,05$  pour chacun des signes) chez les fumeurs (actuels ou anciens) que chez les sujets n'ayant jamais fumé. Les formes extrapulmonaires isolées étaient, pour leurs parts, moins fréquentes dans le groupe des fumeurs actuels et des ex-fumeurs (RC = 0,31 ; IC95 % : 0,13—0,71) ;  $p = 0,006$ ), comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Une étude cas-témoins [11] réalisée au Malawi (64 % des cas et 13 % des témoins étaient infectés par le VIH) n'a pas révélé d'association positive entre tabagisme et TM chez les fumeurs actuels (RC = 1,3 ; IC95 % : 0,7—2,4) et les ex-fumeurs (RC = 1,6 ; IC95 % : 0,7—3,2), comparativement à ceux n'ayant jamais fumé. L'étude prospective de cohorte de Leung et al. [12], réalisée à Hong Kong chez des sujets âgés (65 ans ou plus), a montré une association positive entre tabagisme et TM chez les fumeurs actuels (RC = 2,63 ; IC95 % : 1,87—3,70) et chez les ex-fumeurs (RC = 1,41 ; IC95 % : 1,02—1,95), comparativement à ceux n'ayant jamais fumé. Chez les fumeurs actuels, il existait une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes ( $p < 0,05$ ). La fraction de TM attribuable au tabac était de 18,7 % pour l'ensemble de la cohorte (32,8 chez les hommes et 8,6 % chez les femmes). L'étude de Jick et al. [13], réalisée au Royaume-Uni chez des sujets non infectés par le VIH, a montré une association positive entre tabagisme et TM chez les fumeurs actuels (RC = 1,6 ; IC95 % : 1,4—2,4) mais pas chez les ex-fumeurs (RC = 0,80 ; IC95 % : 0,5—1,2), comparativement aux jamais fumeurs. Une autre étude prospective de cohorte de Leung et al. [14], réalisée à Hong Kong chez des hommes atteints de

silicose, a révélé une association positive entre tabagisme actuel et TM (RC = 1,96 ; IC95 % : 1,14—3,35), comparativement au groupe ex-fumeurs et jamais fumeurs. Il existait une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes ( $p = 0,011$ ). La fraction de TM attribuable au tabac était évaluée à 32,4 %. L'étude prospective de cohorte de Lin et al. [15], réalisée à Taiwan, n'a retrouvé une association positive entre tabagisme et TM que chez les fumeurs actuels (RC = 1,94 ; IC95 % : 1,01—3,73) mais pas dans le groupe des fumeurs actuels et ex-fumeurs, comparativement aux jamais fumeurs. Il existait une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes ( $p = 0,0036$ ), la durée du tabagisme ( $p = 0,023$ ) et le nombre de paquets-années ( $p = 0,0023$ ). Chez les fumeurs actuels, la fraction de TM attribuable au tabac était de 17 %. Le Tableau 1 résume les principales études sur l'association entre tabagisme actif et TM (formes pulmonaires et extra-pulmonaires).

### **Tuberculoses pulmonaires**

En 1988, Yu et al. [16] ont retrouvé une association positive entre tabagisme (fumeurs actuels et ex-fumeurs) et (voire suite page suivante)

**Tableau 5 : Tabagisme actif et tuberculose maladie (formes pulmonaires et extrapulmonaires).**

Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	Populations comparées	RC (IC95 %)	Variables ajustées	Critères diagnostiques de tuberculose
Buskén [8] Etats-Unis - 1994	Cas-témoins 151/545	Adultes H/F : 1,8	F-actu (durée ≥ 30 années) vs JF	2,6 (1,1-5,9)	Age, alcool	EM+ et/ou C+
Locque [9] Royaume-Uni - 2001	Cas-témoins 112/118	Adultes H/F : 1,2	F-actu + Ex-F (durée ≥ 30 années) vs JF	2,3 (1,2-4,2)	Age, sexe, ethnique, CSE	C+ Ou images radiologiques évocatrices avec réponse favorable au traitement
Leung [10] Hong Kong - 2003	Cas-témoins 851/835	Adultes H/F : 2,6	F-actu + Ex-F (âge < 65 ans) vs JF F-actu + Ex-F (âge ≥ 65 ans) vs JF	2,40 (1,1-3,39) 2,19 (1,60-2,98)	Age, sexe, alcool	EM+ et/ou C+ Ou signes cliniques et radiologiques évocateurs avec réponse favorable au traitement
Crampin [11] Malawi - 2004	Cas-témoins 598/992	Adultes H/F : 0,8	F-actu (≥ 5 cig/j) vs JF Ex-F vs JF	1,3 (0,-2,4) 1,6 (0,-3,2)	Age, sexe, région, statut VIH	EM+ et/ou C+ Ou diagnostic histologique
Leung [12] Hong Kong - 2004	Cohorte n = 42 655 Suivi : 2,4 ans	Adultes H/F : 0,5	F-actu vs JF Ex-F vs JF	2,63 (1,8-3,70) 1,41	Age, sexe, alcool, CSE, comorbidités	EM+ et/ou C+ Ou diagnostic histologique

**Tableau 5 : (suite)**

Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	Populations comparées	RC (IC95 %)	Variables ajustées	Critères diagnostiques de tuberculose
Leung [14] Hong Kong - 2007	Cohorte n = 435 sujets silicotiques Suivi : 5,2 ± 2,3 ans Cas incidents : 73	Adultes H uniquement	F-actu vs JF + Ex-F	1,96 (1,14-3,35)	Age, alcool, IMC, vaccin BCG, résultat IDR, traitement pour ITL, comorbidités	EM+ et/ou C+ ou diagnostic histologique Signes cliniques et radiologiques évocateurs avec réponse favorable au traitement
Bates [5] Etats-Unis - 2007	Méta-analyse (13 études)	Adultes H/F : variable selon les études	F-actu + Ex-F vs JF	2,27 (1,90-2,71)	Différents selon les études	Notification du cas index ou EM+ et/ou C+ Ou diagnostic histologique ou signes cliniques et radiologiques évocateurs
Lin [15] Taiwan - 2009	Cohorte n = 17 699 Suivi : 3,3 ans Cas incidents : 57	Adultes H/F : 0,9	F-actu vs JF F-actu + Ex-F vs JF	1,94 (1,01-3,73) 1,71 (0,90-3,26)	Age, sexe, alcool, CSE	Au moins 3 antituberculeux pendant au moins 28 jours

RC : rapport de cote ; H/F : sex-ratio ; H : hommes ; TB : tuberculose ; P : pulmonaire ; EP : extrapulmonaire ; EM+ : examen microscopique positif ; C+ : culture positive ; F-actu : fumeur actuel ; Ex-F : ex-fumeur ; JF : jamais fumeur ; cig. : cigarette ; CSE : conditions socioéconomiques ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; IMC : indice de masse corporelle ; BCG : bacille de Calmette et Guérin ; IDR : intradermo réaction ; ITL : infection tuberculeuse latente.

**Tableau 6 : Tabagisme et tuberculose maladie**

Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	Populations comparées	RC (IC95 %)	Variables ajustées	Critères diagnostiques de tuberculose
Yu [16] Chine - 1988	Transversale n = 202	Adultes H/F : 2,5	F-actu + Ex-F (> 400 cig./an) vs JF	2,17 (1,29—3,63)	Age, sexe, CSE, région, contact avec un sujet TB	EM+ et/ou C+
Alcaide [17] Espagne - 1996	Cas-témoins 46/46	Adultes H/F : 1,1	F-actu vs JF+ Ex-F	3,8 (1,5—9,8)	Age, sexe, CSE	C+ Ou signes cliniques, radiologiques et contexte épidémiolo- gique évocateur
Kolappan [18] Inde - 2002	Cas-témoins 85/459	Adultes H uniquement	F-actu (cig. ou bidis) vs JF	2,24 (1,27—3,94)	Age	EM+ et/ou C+
Iekkel [19] Estonie - 2002	Cas-témoins 248/248	Adultes H/F : 2,6	F-actu vs JF Ex-F vs JF	4,62 (2,44—8,73) 2,27	Pays de naissance, statut marital,	EM+ et/ou C+ avec traitement
Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	Populations comparées	RC (IC95 %)	Variables ajustées	Critères diagnostiques de tuberculose
Gajalakshmi [25] Inde 2009	Cas-témoins 2/09/4253	Adultes H/F : 2,1	F-actu (cig. ou bidid) vs JF F-actu (cig ou bidis) vs JF	2,7 (2,2—3,3) 2,6 (2,0—3,5)	Alcool	EM+ avec traitement DUI S

RC : rapport de cote ; H/F : sex-ratio ; H : hommes ; TB : tuberculose ; EM+ : examen microscopique positif ; C+ : culture positive ; DOTS : *directly observed treatment strategy* ; F-actu : fumeur actuel ; Ex-F : ex-fumeur ; JF : jamais fumeur ; cig. : cigarette ; CSE : conditions socioéconomiques ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; IMC : indice de masse corporelle ; BCG : bacille de Calmette et Guérin ; NDA : données non disponibles dans l'article.

TBP (RC = 2,17 ; IC95 % : 1,29—3,63) chez des professionnels de santé à Shanghai. Alcaide et al. [17], en Espagne, ont retrouvé une association positive entre tabagisme actuel et TBP chez des sujets jeunes (âgés de 15 à 24 ans), en contact étroit avec un patient atteint de TBP bacillifère (RC = 3,8 ; IC95 % : 1,5—9,8). Une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes était constatée et la fraction de TBP attribuable au tabac a été évaluée à 48 %. Dans une étude indienne [18] chez des hommes âgés de 20 à 50 ans, une association positive entre tabagisme actuel (cigarettes : 91 % et bidis : 9 %) et

TBP (RC = 2,24 ; IC95 % : 1,27—3,94) est mise en évidence, avec une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes ( $p < 0,0001$ ) et la durée du tabagisme ( $p < 0,0001$ ). Tekkel et al. [19], dans une étude réalisée en Estonie, montrent une association positive entre tabagisme et TBP chez les fumeurs actuels (RC = 4,62 ; IC95 % : 2,44—8,73) et les ex-fumeurs (RC = 2,27 ; IC95 % : 1,00—5,14), comparativement à ceux qui n'ont jamais fumé. En Thaïlande, une étude réalisée chez des sujets non infectés par le VIH [20], a montré une association positive (RC = 2,96 ; IC95 % : 1,06—8,22) entre tabagisme et TBP chez les fumeurs actuels et les ex-fumeurs (tabagisme > 10 années), comparativement aux jamais fumeurs. Lienhardt et al. [21] ont réalisé une étude cas-témoin dans trois pays d'Afrique (Guinée Conakry, Guinée Bissau et Gambie) ; 12 % des cas et 8 % des témoins étaient infectés par le VIH ( $p = 0,002$ ). Une association positive entre tabagisme et TBP était notée chez les fumeurs actuels (RC = 2,03 ; IC95 % : 1,22—3,39) et les ex-fumeurs (RC = 1,53 ; IC95 % : 1,11—2,10), comparativement aux jamais fumeurs avec une relation dose-réponse pour la durée du tabagisme ( $p < 0,001$ ). L'étude de Shetty et al. [22], réalisée en Inde, a montré une association positive entre tabagisme et TBP chez les ex-fumeurs (RC = 2,37 ; IC95 % : 1,0—5,62), mais pas chez les fumeurs actuels (RC = 0,80 ; IC95 % : 0,34—1,89), comparativement à ceux n'ayant jamais fumé. Une étude cas-témoins [23], réalisée en Éthiopie chez des hommes (28 % des cas et 7 % des témoins étaient infectés par le VIH), a montré une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et TBP (RC = 2,3 ; IC95 % : 1,1—4,8), comparativement aux jamais fumeurs. Il existait une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarettes (RC = 4,4 ; IC95 % : 1,3—15,5 pour une consommation supérieure ou égale à dix cigarettes par jour) et pour la durée du tabagisme (RC = 5,0 ; IC95 % : 1,7—

14,7 pour une consommation supérieure ou égale à dix années). La fraction de TBP attribuable au tabac était de 25 %. L'étude de Prasad et al. [24] réalisée en Inde, a montré une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et TBP (RC = 3,8 ; IC95 % : 2,0—7,0), comparativement à ceux n'ayant jamais fumé. Les consommateurs de cigarettes et de bidis présentaient une relation dose-réponse pour la durée du tabagisme ( $p < 0,0001$ ) et le nombre de paquets-années ( $p < 0,0001$ ). En Inde, une étude cas-témoin [25] prenant en compte des nouveaux cas de TBP a mis en évidence que le tabagisme (cigarettes et/ou bidis) était associé positivement au risque de TBP (risque relatif [RR] = 2,7 ; IC95 % : 2,2—3,3 ;  $p < 0,00001$ ). Après ajustement sur la variable alcool, le risque de ceux qui fument mais n'ont jamais consommé d'alcool reste élevé (RR = 2,6 ; IC95 % : 2,0—3,5 ;  $p < 0,00001$ ) et supérieur à ceux qui consomment de l'alcool mais ne fument pas (RR = 2,1 ; IC95 % : 1,4—3 ;  $p = 0,0001$ ). Le Tableau 2 résume les principales études sur l'association entre tabagisme actif et TBP.

### **III.2. Tabagisme passif chez les enfants:**

L'étude cas-témoins de Altet et al. [26] a été réalisée en Espagne chez des enfants de moins de 15 ans en contact étroit avec un adulte ayant une TBP bacillifère. Aucun enfant n'était vacciné par le BCG et aucun n'était infecté par le VIH. Les cas étaient représentés par les enfants en contact avec un cas index et développant une TBP et les témoins par les enfants (également en contact avec un cas index) ayant une infection tuberculeuse latente (ITL) mais ne développant pas de TBP. Il existait une association positive entre exposition au tabagisme familial, vérifié par le dosage de la cotinine urinaire (principal métabolite de la nicotine) et TBP (RC = 5,39 ; IC95 % : 2,44—11,91),

comparativement aux enfants non exposés. Une relation dose-réponse pour le nombre de parents fumeurs au domicile ( $p = 0,0001$ ), le nombre de cigarettes fumées quotidiennement ( $p < 0,000005$ ), le nombre de paquets-années ( $p < 0,0001$ ) et l'ensemble des fumeurs au sein de la famille était notée. Une étude cas-témoins [27], réalisée en Thaïlande chez des enfants de moins de 15 ans, tous vaccinés par le BCG, a montré une association positive entre exposition au tabagisme familial et TM (formes pulmonaires et extrapulmonaires, avec un RC de 9,31 (IC95% :3,14—27,58), comparativement aux enfants non exposés. Dans cette étude, la cotinine urinaire n'était pas dosée chez les enfants.

### **III.3. Tabagisme passif chez les adultes :**

Tekkel et al. [19], dans une étude réalisée en Estonie chez des adultes, ont montré une association positive entre exposition au tabagisme domestique et TBP (RC = 2,31 ; IC95 % : 1,25—4,24), comparativement aux sujets non exposés. L'étude de Ariyothai et al. [20], réalisée en Thaïlande chez des adultes, a révélé une association positive entre exposition au tabagisme à la maison et/ou au bureau et TBP (RC = 4,62 ; IC95 % : 1,68—14,98), comparativement aux sujets non exposés. Leung et al. [28] ont réalisé à Hong Kong une étude prospective de cohorte. Le suivi de 15 486 femmes âgées de 65 à 74 ans dont certaines (sans ITL ni antécédent de TM au début de l'étude) n'étaient exposées qu'au tabagisme passif induit par leur conjoint. À l'issue de cette étude, il a été montré que l'exposition au tabagisme au foyer était associée à un risque de développer une TM (RC = 1,49 ; IC95 % : 1,01—2,19). Ce risque est plus manifeste en cas de culture positive (RC = 1,70 ; IC95 % : 1,04—2,80). La fraction de TM imputée au tabagisme passif est de 13,7 % et de 18,5 % en cas de culture positive. Le Tableau 3 résume les principales études sur l'association entre tabagisme passif et TM.

- Le risque de TM (TBP et extrapulmonaire) est augmenté chez les fumeurs et ex-fumeurs comparativement aux individus n'ayant jamais fumé.

- Chez les fumeurs actuels, le risque de TM est dosé dépendant (ancienneté de la consommation et consommation quotidienne).

- Un faisceau d'arguments évoque l'existence d'un risque accru de TM chez l'enfant et l'adulte exposé au tabagisme passif.

Un délai de guérison de la TBP supérieur chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Enfin, les séquelles cliniques (dyspnée) [34] et radiologiques (opacités excavées et surtout fibrose pulmonaire) [34,38] sont plus fréquentes chez les fumeurs, comparativement aux non-fumeurs.

#### **III.4. Tabagisme et rechutes de tuberculose maladie :**

Une étude prospective de cohorte a été réalisée en Inde [35]. Elle portait sur 503 patients ayant pris correctement leur traitement de six mois de type directly observed treatment short course (DOTS) pour une TBP bacillifère. Au cours du suivi de 18 mois, 65 rechutes de TBP sont apparues (taux de rechute de 12,5 %). 77,4 % des rechutes survenaient au cours des six premiers mois du suivi après la fin du traitement antituberculeux. Cette étude a révélé une association positive entre tabagisme actuel et rechute de TBP (RC = 3,1 ; IC95% : 1,6—6,0 ;  $p < 0,001$ ), comparativement au groupe jamais fumeurs et ex-fumeurs. L'étude d'Arc Lyra Batista et al. [40] a été menée au Brésil entre 2001 et 2006. Sur 711 nouveaux cas de TM (pulmonaires et extrapulmonaires) considérés comme guéris après six mois d'un traitement sans stratégie de type DOTS, 37 rechutes étaient notées (5,2 %) et 48,7 % des rechutes survenaient au

cours des 12 premiers mois du suivi après la fin du traitement antituberculeux. Il existait une association positive entre tabagisme (actuel ou ancien) et rechute de TM (RC = 2,53 ; IC95 % : 1,23—5,12 ; p = 0,011), comparativement aux jamais fumeurs.

- Les fumeurs actuels présentent des TBP plus souvent excavées avec présence plus fréquente

De *Mycobacterium tuberculosis* dans les expectorations.

- La consommation de tabac expose à un risque supérieur de rechute de TM.

### **III.5. Tabagisme et présentation clinique de la tuberculose maladie :**

Plusieurs études ont montré que le tabac était un facteur de risque indépendant de TBP mais pas de forme extrapulmonaire isolée [29—33]. Le retard diagnostique [34] et la durée d'hospitalisation [29] sont plus importants chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Pour Hassmiller [3], le tabac favoriserait le développement de TM sévères.

Dans l'étude de Thomas et al. [35], réalisée à Dakar, la TBP était plus sévère chez les fumeurs, avec 29,3 % de décès. Le tabagisme modifie également la présentation clinique de la TBP. La toux et la dyspnée sont plus fréquentes chez le fumeur [36]. Sur le plan radiologique, les opacités excavées [29,36—39], les nodules et les infiltrats [38], la bilatéralité des lésions [34] et la miliaire [36] sont plus souvent notées. Enfin, la positivité de l'examen microscopique est plus souvent retrouvée chez les fumeurs, comparativement aux non-fumeurs.

### III.6. Tabagisme et mortalité par tuberculose maladie :

Il existe des arguments en faveur d'un accroissement du risque de mortalité par TM chez les fumeurs. L'étude cas-témoins de Liu et al. [41] a été réalisée en Chine, en milieu urbain et rural, entre 1986 et 1988. Les 12 166 cas étaient décédés de pathologies liées au tabagisme (cancers, maladies cardiovasculaires, pathologies respiratoires dont la TBP). Les 87 315 témoins étaient décédés pendant la même période de causes non liées au tabac. Les auteurs ont étudié séparément deux tranches d'âge différentes : les sujets âgés de 35 à 69 ans et les sujets de 70 ans ou plus. Le résultat de l'association entre tabagisme et décès par TBP étaient donnés sous la forme de RR et de déviation standard (DS). Il existait une association positive entre tabagisme et mortalité par TBP chez les hommes (RR = 1,20 [DS : 0,04]) et chez les femmes (RR = 1,29 [DS : 0,08]). L'étude sur les

**Tableau 7 : Tabagisme passif et tuberculose maladie**

Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	TB	Populations comparées	RC (IC95 %)	Variables ajustées	Critères diagnostiques de TB
Altet [26] Espagne - 1996	Cas-témoins 93/96	Enfants H/F : 1,1	P	Exposé (maison) vs non exposé Exposé (maison et hors maison) vs non exposé	5,39 (2,44–11,91) 2,31 (1,25–4,24)	Age, CSE	EM+ Ou contact avec un sujet bacillifère, signes cliniques et radiologiques évocateurs et RCI positive
Iipayamongkholgul [27] Thaïlande - 2005	Cas-témoins 130/130	Enfants H/F : 1	P + EP	Exposé (maison) vs non exposé	9,31 (3,14–27,58)	Sexe	Décision de mise en traitement Après EM+ et/ou C+ Ou après diagnostic histologique
Iekkel [19] Estonie - 2002	Cas-témoins 248/248	Adultes H/F : 2,6	P	Exposé (maison) vs non exposé	2,31 (1,25–4,24)	Pays de naissance, statut marital, niveau d'études	EM+ et/ou C+ avec traitement antituberculeux en cours
Ariyothai [20] Thaïlande - 2004	Cas-témoins 100/100	Adultes H/F : 1,7	P	Exposé (maison et/ou bureau) vs non exposé	4,62 (1,68–14,98)	Age, sexe, alcool, IMC, CSE, vaccin BCG, contact avec sujet IB	Au moins 2 EM+ Ou au moins 1 EM+ avec signes radiologiques évocateurs et décision de mise en traitement
Leung [28] Hong Kong - 2010	Cohorte 15 486 Suivi 3 ans	Adultes F uni- quement	P + EP	Exposé (conjoint survivant) vs non exposé	1,49 (1,01–2,19) 1,70 (1,04–2,80)	Age, alcool, niveau d'étude, IMC, antécédents médicaux	C+ Ou diagnostic histologique Ou signes cliniques et radiologiques évocateurs avec réponse favorable au traitement

**Tableau 8 : Tabagisme et mortalité par tuberculose maladie**

Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	TB	Populations comparées	Résultats RR ou RC (IC95 % ou DS)	Variables ajustées
Liu [41] Chine - 1998	Cas-témoins 12 166/8/ 315	Adultes H/F : 1,8	P	Fm (homme ; durée ≥ 6 ans avant le décès) vs NF Fm (femme ; durée ≥ 6 ans avant le décès) vs NF	RR = 1,20 (DS : 0,04) RR = 1,29 (DS : 0,08)	Age, sexe, région (urbaine ou rurale)
Lam [42] Hong Kong - 2001	Cas-témoins 2/ 50/13 054	Adultes H/F : 1,2	P	F-actu + Ex-t (homme ; âge : 35-69 ans) vs Jf F-actu + Ex-t (homme ; âge ≥ 70 ans) vs Jf F-actu + Ex-t (femmes ; âge : 35-69 ans) vs Jf F-actu + Ex-t (femmes ; âge ≥ 70 ans) vs Jf	RR = 2,54 (1,24-5,22) RR = 1,63 (1,01-2,64) RR = 1,49 (0,18-12,57) RR = 1,03 (0,49-2,15)	Age, sexe, CSE
Gajalakshmi [43] Inde - 2003	Cas-témoins 43 000/35 000	Adultes H uniquement	P	F-actu + Ex-t (cigarettes et/ou bidis ; milieu urbain) vs Jf rural) vs Jf	RR = 4,5 (4,0-5,0)	Age, niveau d'éducation, consommation de TNF
Sitas [44] Afrique du Sud - 2004	Cas-témoins 414/1124	Adultes H/F : 3	P + EP	F-actu + Ex-t vs Jf	OR = 1,61 (1,23-2,11)	Age, sexe, race, CSE
Gupta [45] Inde - 2005	Cohorte n = 99 570 Suivi : 5,5 ans Décès par TM : 544	Adultes H/F : 1,7	P + EP	F-actu + Ex-t (cigarettes et/ou bidis ; hommes) vs Jf F-actu + Ex-t (cigarettes et/ou bidis ; femmes) vs Jf	RR = 2,30 (1,68-3,15) RR = 5,92 (2,31-15,17)	Age, CSE
Pednekar [46] Inde - 2007	Cohorte n = 81 443	Adultes H uniquement	P + EP	F-actu + Ex-t (cigarettes et/ou bidis) vs Jf	RR = 2,12 (1,70-2,66)	Age, niveau d'éducation, consommation d'alcool
Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	TB	Populations comparées	Résultats RR ou RC (IC95 % ou DS)	Variables ajustées
Bates [5] Etats Unis - 2007	Méta-analyse (5 études)	Adultes H/F : variable selon les études	P + EP	Fm vs NF	RR = 2,15 (1,38 - 3,35)	Différentes selon les études de la méta-analyse
Jiang [47] Chine - 2009	Cas-témoins 15 497/49 407	Adultes H/F : 1,9	P	F-actu + Ex-t (hommes) vs Jf F-actu + Ex-t (femmes) vs Jf	RR = 1,5 (1,4-1,6) RR = 1,6 (1,5-1,7)	Age, région (urbaine ou rurale)
Jee [48] Corée du Sud - 2009	Cohorte n = 1 294 404 Suivi : 14 ans Décès par TB : 828	Adultes H/F : 1,8	P + EP	F-actu + Ex-t (hommes) vs Jf F-actu + Ex-t (femmes) vs Jf	RR = 1,58 (1,27-1,97) RR = 1,55 (1,00-2,41)	Age, consommation d'alcool

RC : rapport de cote; RR : risque relatif; DS : déviation standard; H/F : sex-ratio; H : hommes; TB : tuberculose; TM : tuberculose maladie; P : pulmonaire; EP : extrapulmonaire; Fm : fumeur; NF : non-fumeur; F-actu : fumeur actuel; Ex-F : ex-fumeur; Jf : jamais fumeur; cig. : cigarette; CSE : conditions socioéconomiques; TNF : tabac non fumé.

Les relations dose-réponse entre décès par TBP et consommation quotidienne de cigarette réalisée uniquement chez les hommes étaient significativement positives. La fraction de décès par TBP attribuable au tabac était de 11,3 % chez les hommes et de 2,8 % chez les femmes. LAM et Al. ont également mené une étude cas-témoin à Hong Kong en 1998 [42], chez des sujets décédés à l'âge de 35 ans ou plus. Parmi les 27 507 décès, 197 étaient dus à une TBP. Il existait une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et mortalité par TBP chez les hommes âgés de 35 à 69 ans (RR = 2,54 ; IC95 % : 1,24—5,22) et âgés de 70 ans ou plus (RR = 1,63 ; IC95 % : 1,01—2,64). En revanche, il n'y avait pas d'association significative positive chez les femmes dans ces deux tranches d'âge. Enfin, il existait une relation dose-réponse pour la consommation quotidienne de cigarette chez les hommes d'âge moyen ( $p < 0,001$ ) et chez les hommes âgés ( $p < 0,01$ ), mais pas chez les femmes dans les deux mêmes tranches d'âge ( $p = 0,99$  et  $0,87$ , respectivement). L'étude cas-témoins de Gajalakshmi et al. [43], réalisée en Inde de 1995 à 1997, portait sur l'influence du tabagisme sur la mortalité par cause médicale chez des hommes décédés entre l'âge de 25 et 69 ans. Chez les fumeurs résidant en milieu urbain, la consommation de cigarettes était nettement supérieure à celle de bidis. En milieu urbain, chez les fumeurs de cigarette et/ou de bidis, il existait une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et mortalité par TBP (RR = 4,5 ; IC95 % : 4,0—5,0), comparativement aux sujets jamais fumeurs. La fraction de décès par TBP attribuable au tabac était de 61 %. Chez les fumeurs exclusifs de bidis, l'association était également positive (RR = 6,3 ; IC95 % : 5,3—7,5). En revanche, dans la population rurale, les consommateurs de tabac utilisaient beaucoup plus de bidis que de cigarettes. Chez les fumeurs de cigarette et/ou de bidis, il existait une association positive entre tabagisme

(actuel et ancien) et mortalité par TBP (RR = 4,2 ; IC95 % : 3,7—4,8), comparativement aux sujets jamais fumeurs. La fraction de décès par TBP attribuable au tabac était de 56 %. Chez les fumeurs exclusifs de cigarettes, l'association restait positive (RR = 2,1 ; IC95 % : 1,6—2,9). Une étude cas-témoin de Sitas et al. [44], réalisée en Afrique du Sud, a mis en évidence une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et mortalité par TM (pulmonaire et extrapulmonaire) avec un RC de 1,61 (IC95 % : 1,23—2,11). La fraction de décès par TM attribuable au tabac était de 20 %. Une étude de cohorte réalisée en Inde [45] s'intéressant aux relations entre la consommation de tabac (fumé ou non) et les causes de décès a concerné 99 570 sujets. Parmi les 5470 décès enregistrés pendant la période de suivi (durée moyenne : 5,5 ans), 544 étaient provoqués par la TM (pulmonaire et/ou extrapulmonaire). La consommation de tabac non fumé (TNF) était importante chez les hommes (62,7%) mais plus répandue chez les femmes (99,3 %). Parmi les fumeurs, l'utilisation de bidis était supérieure (54,6 %) à celle des cigarettes (45,4 %). Chez les hommes, il existait une association positive entre décès par TM et consommation de tabac fumé (RR = 2,30 ; IC95 % : 1,68—3,15) et TNF (RR = 1,46 ; IC95 % : 1,07—2,00). Chez les femmes, il existait une association positive entre décès par TM et consommation de tabac fumé (RR = 5,92 ; IC95% : 2,31—15,17) mais pas entre les décès par TM et la consommation de TNF (RR = 1,40 ; IC95 % : 0,99—2,00). Dans l'étude de cohorte de Pednekar et Gupta [46], réalisée en Inde de 1991 à 2003 et portant sur 81 443 hommes âgés de 35 ans ou plus, 633 décès par TM (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) étaient notés. Le constat a été fait d'une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et mortalité par TM chez les fumeurs de cigarette et/ou de bidis (RR = 2,12 ; IC95 % : 1,70—2,66), chez les fumeurs exclusifs de bidis (RR = 2,63 ;

IC95 % : 2,05—3,38) et chez les fumeurs exclusifs de cigarettes (RR = 1,68 ; IC95 % : 1,28—2,20), comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Entre 1986 et 1998, une étude portant sur 15 497 sujets âgés de 40 ans ou plus et décédés de TM a été menée en Chine [47]. Il existait une association positive entre tabagisme (actuel et ancien) et mortalité par TBP chez les hommes (RR = 1,5 ; IC95 % : 1,4—1,6) et chez les femmes (RR = 1,6 ; IC95 % : 1,5—1,7). Le RR était corrélé positivement à la consommation quotidienne de tabac et à la durée du tabagisme. La fraction de décès par TBP attribuable au tabac était de 22,5 % chez les hommes et de 6,6 % chez les femmes. Une surmortalité en milieu rural par TBP attribuable au tabac semble exister. Une étude de cohorte a concerné, en Corée du Sud, 1 294 504 personnes qui ont été suivies pendant 14 années [48]. Ce travail a permis de révéler l'existence chez les hommes d'une association positive entre mortalité par TM (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) et tabagisme chez les fumeurs actuels (RR = 1,58 ; IC95 % : 1,27—1,97) et chez les ex-fumeurs (RR = 1,45 ; IC95 % : 1,14—1,85). Chez les femmes, l'association était également positive parmi les fumeuses actuelles (RR = 1,55 ; IC95 % : 1,00—2,41) et les ex-fumeuses (RR = 2,16 ; IC95 % : 1,35—3,46). La fraction de décès par TM attribuable au tabac était de 25 %. Enfin, la méta-analyse de Bates et al. [5], de 2007 sur cinq études, a retrouvé une association positive entre tabagisme et mortalité par TM avec un RR de 2,15 (IC95 % : 1,38—3,35). Le Tableau 4 résume les principales études sur l'association entre tabagisme et mortalité par TM.

- Les fumeurs actuels de cigarettes (ou de « bidis ») ont un risque supérieur de décès par TM.

### **III.7. Tabagisme et observance du traitement antituberculeux :**

Davidson et al. [49] ont étudié les relations entre tabagisme et observance du traitement antituberculeux de type DOTS à New York. Parmi les 365 patients de l'étude, 50,1 % étaient afro-américains et 32,3 % latino-américains. Une mauvaise observance était définie par un taux de participation inférieur à 80 % aux consultations prévues chaque mois ; elle était constatée chez 59,7 % des sujets. Outre des antécédents de TM ( $p < 0,05$ ), une résistance à la rifampicine ( $p < 0,01$ ), une infection par le VIH ( $p < 0,01$ ), des troubles psychiatriques ( $p < 0,001$ ), une absence de domicile fixe ( $p < 0,001$ ), une toxicomanie ( $p < 0,001$ ) et le tabagisme ( $p < 0,05$ ) faisait partie des critères significativement associés à une mauvaise observance. Une étude réalisée en Arabie Saoudite [50] portait sur l'observance du traitement antituberculeux sans stratégie de type DOTS. Une mauvaise observance était définie par l'absence du patient à la première consultation et sa perte de vue (malgré des relances par téléphone et/ou par courrier et, en cas d'échec, une visite au domicile du malade d'un travailleur social) ; elle était notée chez 43,8 % des patients. Le tabagisme était associé à une mauvaise observance ( $p < 0,0003$ ). Les autres facteurs de mauvaise observance étaient le sexe masculin ( $p < 0,0001$ ), un âge supérieur à 60 ans, un lieu de résidence éloigné de l'hôpital ( $p < 0,0014$ ) et un faible niveau d'éducation ( $p < 0,002$ ). L'étude de Santha et al. [51], menée en Inde, portait sur l'observance de la DOTS. Une mauvaise observance était définie par l'absence du patient à au moins cinq consultations programmées pendant la phase intensive (deux mois) du traitement. En analyse multivariée, les facteurs de mauvaise observance étaient le sexe masculin (RC = 3,4 ; IC95 % : 1,5—8,2), un âge supérieur à 45 ans (RC = 1,6 ; IC95 % : 1,0—2,6), un traitement antituberculeux

antérieur (RC = 2,8 ; IC95 % : 1,6—4,9) et un alcoolisme (RC = 2,2 ; IC95 % : 1,3—3,6). Le tabagisme n'était retrouvé comme facteur de risque qu'en analyse univariée (RC = 2,1 ; IC95 % : 1,3—3,4). Dans l'étude de Chang et Al. [52], réalisée à Hong Kong, les patients étaient traités par DOTS. Une mauvaise observance était définie par l'absence du patient à une consultation programmée et sa perte de vue (malgré des relances par téléphone et/ou par courrier et, si besoin, une visite au domicile du malade d'un travailleur social). Dans 41 % des cas, une mauvaise observance était constatée lors des deux premiers mois du traitement et ultérieurement dans 59 % des cas. Les facteurs de mauvaise observance étaient les effets indésirables du traitement dans le mois précédent (RC = 13,30 ; IC95 % : 3,23—54,79), un traitement antituberculeux antérieur (RC = 6,23 ; IC95 % : 1,95—19,91) et un tabagisme actuel (RC = 3,00 ; IC95 % : 1,41—6,39). Une étude réalisée en Turquie [53] a porté sur l'observance de la DOTS. Une mauvaise observance était définie par un refus initial du traitement ou par l'absence du malade aux consultations programmées pendant au moins deux mois consécutifs. La mauvaise observance était significativement supérieure chez les non-fumeurs (81,4 %) par rapport à celle des fumeurs actuels (52,4 %) ; (p = 0,006). Les autres facteurs de mauvaise observance étaient : une atteinte extra-pulmonaire, des antécédents de traitement antituberculeux, l'absence de symptômes respiratoires, la présence d'images excavées sur la radiographie pulmonaire et de bacilles acido-alcooloo résistants à l'examen microscopique. L'étude de Wang et al. [54], a été réalisée à Taiwan chez 523 nouveaux patients tuberculeux (cultures positives). Une mauvaise observance était définie par une interruption du traitement pendant au moins deux mois consécutifs. Un traitement correct (sans stratégie de type DOTS) était moins fréquent dans le groupe des fumeurs actuels (et ex-fumeurs), comparativement à

ceux n'ayant jamais fumé (64,7 versus 78,5 %). Il existait une association positive entre tabagisme (actuel ou ancien) et mauvaise observance du traitement (RC = 2,45 ; IC95 % : 1,22—4,93). L'étude de Kittikraisak et Al. [55] a été réalisée en Thaïlande chez 554 sujets ayant une TB (pulmonaire et/ou extra-pulmonaire) et coinfectés par le VIH dont 33 % recevaient un traitement de type DOTS. Une mauvaise observance était définie par une prise incomplète du traitement de six mois. La prévalence du tabagisme actuel était de 29 %. Il existait une association positive entre tabagisme actuel et mauvaise observance du traitement (RC = 2,3 ; IC95 % : 1,3—4,1). Enfin, une étude réalisée au Maroc [56] portant sur 727 nouveaux cas de TB suivis

**Tableau 9 : Tabagisme et observance du traitement antituberculeux**

Auteur Pays - Année	Type d'étude Effectif	Age Sexe	Traitement type DOTS	Populations comparées	Résultats
Davidson [49] Etats-Unis - 2000	Transversale n = 365	Adultes H/F : 3,1	Oui	F-actu vs JF + Ex-F	Mauvaise observance plus importante chez les F-actu ( $p < 0,05$ )
Al-Hajjaj [50] Arabie Saoudite - 2000	Transversale n = 628	Adultes H/F : 1,6	Non	Fm vs NF (définition du fumeur non donnée)	Mauvaise observance plus importante chez les Fm (53,7 %) que chez les NF (38,5 %) ( $p = 0,0003$ )
Santha [51] Inde - 2002	Transversale n = 676	Adultes H/F : 3	Oui	Fm vs NF (définition du fumeur non donnée)	Association entre tabagisme et mauvaise observance uniquement en analyse univariée (RC = 2,1 ; IC95 % : 1,3–3,4)
Chang [52] Hong Kong - 2004	Cas-témoins 102/306	Adultes H/F : 6,3	Oui	F-actu vs JF	Association significative positive entre tabagisme et mauvaise observance (RC = 3,00 ; IC95 % : 1,41–6,39)
Balbay [53] Turquie - 2005	Transversale n = 154	Adultes H/F : 1,9	Non	F-actu vs JF+ Ex-F	Mauvaise observance plus importante chez les Fm (47,6 %) que chez les NF (18,6 %) ( $p = 0,006$ )
Wang [54] Taiwan - 2007	Transversale n = 523	Adultes H/F : 1,9	Non	F-actu + Ex-F vs JF	Association significative positive entre tabagisme et mauvaise observance (RC = 2,45 ; IC95 % : 1,22–4,93)
Kittikraisak [55] Thaïlande - 2009	Cohorte n = 554	Adultes H/F : 2,2	Oui/Non	F-actu + Ex-F vs JF	Association significative positive entre tabagisme actuel et mauvaise observance (RC = 2,3 ; IC95 % : 1,3–4,1)
Iachfoui [56] Maroc - 2011	Cohorte n = 777	Adultes H/F : 77,7	Oui/Non	F-actu vs JF+ Ex-F	Association significative positive entre

Entre 2004 et 2009 a eu pour objectif d'évaluer l'influence du tabagisme et de divers facteurs sociodémographiques sur l'inobservance du traitement antituberculeux. Une mauvaise observance était définie par la présence de bacilles acido-alcool résistants dans l'expectoration cinq mois ou plus après le début du traitement. Celle-ci était supérieure chez les consommateurs d'alcool (18,5 % comparativement à 4,9 % chez les abstinents ;  $p < 0,01$ ), chez les patients ayant des revenus inférieurs à 180 euros par mois (RC = 3,23 ;

IC95 % : 1,12—9,32) et chez les fumeurs (RC = 2,25 ; IC95 % : 1,06—4,76). Le Tableau 5 résume les principales études sur l'association entre tabagisme et observance du traitement antituberculeux.

- Les fumeurs actuels ont une moindre observance de leur traitement de TM.

### **III.8. Discussion :**

#### **III.8.1. Epidémiologie :**

On estime qu'en Inde le tabagisme est responsable de 50 % des décès des hommes entre 25 et 50 ans et de 25 % des femmes dans cette tranche d'âge [43]. En Corée, il serait à l'origine de plus de 30 % des décès par TM [64]. Une étude conduite dans une région d'Afrique sub-saharienne à forte incidence d'infection par le VIH [23] a révélé la réalité du rôle du tabagisme en tant que facteur de risque de TM, indépendant de l'infection par le VIH, mais dès lors complémentaire. Un autre travail [65], s'appuyant sur une modélisation mathématique, a mis en évidence que, dans une population de fumeurs, le nombre de TM augmentait avec celui des fumeurs. Il apparaît justifié de rappeler les recommandations des experts [66] : l'arrêt du tabagisme est un moyen de contrôle essentiel de la TM [5,6] dans les pays émergents.

### **III.8.2. Expériences et enjeux nouveaux :**

Des procédures d'aide à l'arrêt du tabagisme ont été élaborées afin de faciliter le soutien apporté aux patients fumeurs lors du suivi de leur TM [67—69]. La prise en charge du sevrage peut relever d'associations médicamenteuses qui nécessitent une personnalisation du traitement [70]. La stratégie DOTS peut se prêter à un accompagnement de l'arrêt du tabagisme ; celle-ci prévoit un soutien sociofamilial et vise une globalité de l'intervention, comme elle comprend une supervision et évaluation trimestrielle des résultats [71]. Une expérience a été développée en Indonésie [72], qui associe les familles des patients à l'élaboration des messages d'aide à l'arrêt du tabagisme et à l'identification des signes précurseurs de rechute.

Les difficultés du sevrage tabagique chez le tuberculeux et dans les pays émergents sont universelles :

- une étude réalisée au Maroc fait état d'un déficit de formation des pneumologues pour assurer l'aide à l'arrêt des fumeurs atteints de TM [73] ;
- une autre étude menée en Inde révèle que si 87 % des fumeurs atteints de TM interrompent leur tabagisme à l'annonce du diagnostic, 36 % d'entre eux reprennent leur consommation dans les six mois qui suivent. Ceux qui s'arrêtent le moins souvent sont les fumeurs de plus de 15 cigarettes ou bidis par jour (RC = 8 ; IC95 % : 2,1—30,9) [74] ;
- en Chine, une étude a mis en évidence que parmi les tuberculeux fumeurs, ceux qui avaient le niveau de formation le plus faible et ne bénéficiant pas antérieurement de soins, rechutaient plus souvent lors de tentatives d'arrêt

La BPCO, le cancer bronchique et la TM sont trois des principales causes de décès en Chine où le tabagisme et l'utilisation de fuel lourds atteignent des niveaux inégalés ; les experts estiment que d'ici 2033 [76], ces consommations induiront 83 millions de morts par BPCO et cancers bronchiques. En revanche, l'arrêt progressif du tabagisme et de l'usage de fuel permettrait d'épargner 26 millions de vies. Cela induirait aussi une diminution de l'incidence annuelle de la TM en 2033 de 50 % pour une utilisation de la stratégie DOTS comprise entre 20 et 70 %. vanZyl Smit et al. [77] soulignent que la synergie des interactions entre tabagisme, BPCO, infection par le VIH et TM devrait conduire à de nouveaux travaux en vue de clarifier le rôle de la fumée de tabac et d'évaluer l'impact de l'arrêt du tabagisme.

### **III.8.3. Limites des études épidémiologiques analysées :**

La première de limite vient de notre technique de recueil de littérature, limitée à un moteur de recherche (Medline), certes le plus fréquent, mais surreprésentant les publications en langue anglaise et limitées aux articles en langue anglaise et française, ce qui exclut une partie des publications nationales de pays où la TB est fréquente (par exemple, pays d'Europe de l'Est). Nous n'avons pas non plus effectué de recherche de littérature grise (rapports, articles non publiés, etc.). Néanmoins, il est légitime de penser que le biais de publication ainsi constitué est d'ampleur limitée, compte tenu de notre sujet. Les pays d'origine des Tabac et tuberculose maladie 991 articles analysés couvrent la plupart des pays d'endémie tuberculeuse ou tabagique. Cette diversité d'origine pose, à l'opposé, plusieurs questions concernant la définition des cas de TB ou l'évaluation de l'exposition au tabac, justifie une compréhension plus globale des mécanismes qui régissent les relations de l'individu avec son milieu. Elles nécessitent que les nations se concertent pour élaborer des recommandations universelles à des fins de santé publique.

### **III.9. Définition des cas de tuberculose :**

La définition des cas de TB est variable selon les études. En effet, beaucoup de pays où sont menées ces études (pays émergents) ne disposent pas de tous les moyens nécessaires à la confirmation bactériologique de la TB. Certains ne réalisent pas de culture et ne se basent que sur l'identification de la présence de bacilles acido-alcool résistants à l'examen microscopique, ce qui peut conduire à inclure parmi les « cas de TB » des infections à mycobactéries non tuberculeuses. D'autres pays ne disposent pas de moyens diagnostiques bactériologiques ; la déclaration des cas de TB repose sur des critères cliniques et/ou radiologiques, sur la notion de mise en traitement antituberculeux ou enfin d'amélioration clinique et radiologique sous l'effet du traitement.

### **III.10. Evaluation de l'exposition au tabac :**

La mesure de l'exposition au tabac diffère entre les études : utilisation d'une définition standardisée de la consommation de tabac (OMS) ou emploi de questionnaires spécifiques à chaque étude. Les populations de fumeurs comparés sont également variables selon les enquêtes :

- fumeurs actuels versus jamais fumeurs et des ex-fumeurs ;
- fumeurs actuels et ex-fumeurs versus sujets n'ayant jamais fumé ;
- ou encore fumeurs versus non-fumeurs, sans que la définition des fumeurs soit donnée avec précision (fumeurs actuels ou groupe des fumeurs actuels et des ex-fumeurs).
- La définition des cas de TB et l'évaluation de l'exposition au tabac varient selon les études épidémiologiques.

- La fumée de tabac altère les mécanismes de défense du poumon contre les infections.
- Dans les populations de fumeurs, le nombre de TB augmente avec celui des fumeurs.
- L'arrêt de la consommation de tabac est un des moyens de contrôle de l'épidémie tuberculeuse dans les pays à forte incidence tuberculeuse

### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### **POINTS ESSENTIELS**

- Le tabagisme (actif et passif) augmente le risque de TM (pulmonaire et extra-pulmonaire). Ce risque est dose-dépendant.
- Le tabagisme accroît le risque de mortalité par TM, celui de récurrence tuberculeuse et de moindre observance du traitement antituberculeux.
- L'arrêt du tabagisme est un moyen de contrôle de l'épidémie tuberculeuse dans les pays à forte incidence de TB.
- Le diagnostic et le traitement d'une TM doivent donner lieu chez le fumeur au conseil d'arrêt du tabagisme et à l'accompagnement du sevrage.



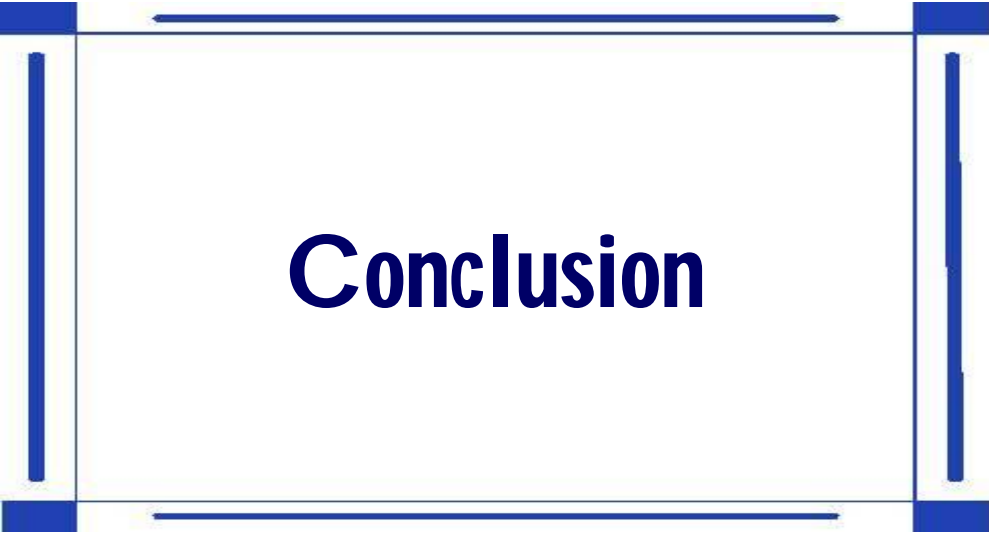
# **Tabagisme et autres complications infectieuses**

#### **IV. Tabagisme et autres complications infectieuses :**

La consommation de tabac altère la cicatrisation tissulaire et favorise l'infection des plaies chirurgicales. La fumée de tabac est un aérosol complexe de plus de 4 000 composants dont la plupart sont actifs. La nicotine et le monoxyde de carbone sont les 2 principaux agents impliqués dans les phénomènes d'inhibition de la cicatrisation et d'infection des plaies. Le CO diminue le transport d'oxygène vers les tissus par inhibition compétitive sur le site de fixation de l'hémoglobine. Le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxygène diminue la quantité d'oxygène délivrée aux tissus. La nicotine induit une vasoconstriction par un effet direct et indirect par la production de catécholamines, de thromboxane A<sub>2</sub>, et par inhibition de la sécrétion de prostaglandine I<sub>2</sub>. Elle favorise l'agrégation plaquettaire et agit sur la qualité de cicatrisation par diminution de la production de collagène. D'autres produits dérivés de la fumée de tabac induisent une diminution de la déformabilité des érythrocytes, des lésions de l'endothélium vasculaire et le blocage des processus de réparation. Ils favorisent également l'agrégation plaquettaire et la libération de thromboxane A<sub>2</sub>. Enfin, certains toxiques inhibent la fonction leucocytaire impliquée dans les phénomènes inflammatoires. Tous ces éléments concourent au maintien d'une hypoxie tissulaire et favorisent le développement bactérien au niveau du site opératoire [4].

L'augmentation des troubles de la cicatrisation des parties molles est établie dans de nombreuses spécialités chirurgicales, en particulier en chirurgie plastique et reconstructrice chez les fumeurs non sevrés (nécrose de lambeau, défauts de cicatrisation cutanée, affections des plaies opératoires). Ainsi par exemple le risque de complications infectieuses postopératoires dans la chirurgie

du sein est 3 à 3,5 fois plus important chez une patiente tabagique non sevrée [5]. Après sternotomie, le risque infectieux médiastinal profond et superficiel des parties molles est doublé chez le fumeur opéré pour pontage coronaire [6]. En ce qui concerne les sepsis pariétaux, les patients fumeurs ont 3 fois plus d'infection des parties molles que les patients non-fumeurs. Chez des sujets volontaires, l'incidence d'infection lors de la réalisation de biopsies cutanées chirurgicales para-sacrées observées à différents temps est plus importante chez les fumeurs (12 %) que chez les non-fumeurs (2 %) [7].



# Conclusion

## **V. Conclusion**

Les traitements pharmacologiques tels que les substituts nicotiques ou le bupropion constituent des progrès indiscutables dans l'aide à l'arrêt du tabac. Leur efficacité est en moyenne deux à trois fois supérieure à celle du placebo. Le choix entre ces deux classes thérapeutiques doit tenir compte des expériences antérieures d'arrêt du tabac, du souhait du patient, de la tolérance et du respect des contre-indications de chacun des médicaments. L'association des substituts nicotiques et du bupropion semble donner des résultats supérieurs à chacune des classes thérapeutiques utilisée seule. Toutefois, le traitement pharmacologique ne doit pas occulter la prise en charge comportementale de la dépendance tabagique.

L'accroissement du tabagisme dans les pays à ressources limitées représente un risque supplémentaire en raison de l'épidémie préexistante de TB dans ces pays. Le tabagisme aggrave le risque d'infection tuberculeuse, de TM et de décès par TB. Dans les pays émergents, l'arrêt du tabagisme est un des modes de contrôle de l'épidémie de TB. Les liens entre la TB et l'infection par le VIH sont bien connus. Les relations entre le tabagisme, la BPCO et le cancer bronchique sont établies. L'ensemble de ces interactions justifie une compréhension globale des mécanismes qui régissent les relations de l'individu avec son milieu. Elles nécessitent que les notions concertent pour élaborer des recommandations universelles à des fins de santé public.



# Résumés

## VI. Résumé

**Titre :** Tabagisme et tuberculose

**Auteur :** Achouhan Ayoub

**Directeur de thèse :** Sekhsoukh Yassine

**Mots clés :** Nicotine, Tabagisme, Tuberculose, Pévention, Traitement

Le tabagisme est une pandémie explosive dans tout le monde et qui n'est pas encore maîtrisée, au contraire elle a tendance à s'aggraver surtout dans les pays en voie de développement.

L'Amérique et l'Europe ont appliqué des mesures de lutte efficaces contre le tabagisme qui ont contribué à faire régresser l'intoxication tabagique en passant par les mesures législatives, la restriction des ventes des ventes et le conseil minimal.

Maintenant on observe que beaucoup de médecins fument et ceci à des répercussions négatives sur la capacité de délivrer le conseil minimal.

La découverte des substituts nicotiques ainsi que le traitement antidépresseur ; le bupropion ont fait leur preuve dans la lutte contre le tabac à condition qu'il y ait une volonté en acier de la part du patient.

L'association entre le tabagisme et la tuberculose est prouvée par la modification des images radiologiques et l'augmentation des résistances aux antituberculeux.

En conclusion, le tabagisme est très nocif pour la santé ainsi qu'il intensifie la tuberculose .

La maîtrise du tabagisme aidera à diminuer la tuberculose dans le monde.

## Abstract

**Topic:** Smoking and Tuberculosis

**Author:** Ayoub Achouhan

**Supervisor:** Yassine Sekhsoukh

**Key words:** Nicotine, Smoking, Tuberculosis, Prevention

Smoking is an epidemic widespread in all parts of the world and which is still uncontrolled. Even worse, it tends to increase especially in third world countries.

It should be noted that both the United States of America and Europe have taken effective measures against smoking. For example, legislative measures, restricting sales, and sensitising campaigns. As a result, these measures have reduced smoking intoxication. However, it is difficult to make sensitising programmes successful since many doctors smoke.

The discovery of nicotine substitutes and antidepressant medicine 'bupropion' have proved to be effective against smoking provided the smoker has a strong will to quit.

The relation between smoking and tuberculosis was proven by the modification of radiological images and the augmentation of resistance to anti-tuberculosis medicines.

In conclusion, smoking is harmful to one's health and it increases tuberculosis. Therefore, smoking control will help reduce tuberculosis in the world.

## المخلص

العنوان: التدخين وداء السل

الكاتب: أيوب اشوهان

المشرف: السيد الأستاذ الدكتور ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: النيكوتين، التدخين السل والوقاية.

يعتبر التدخين وباء منتشر وغير متحكم فيه في العالم كله، بل يزداد الوضع سوء في الدول السائرة في طريق النمو.

إلا أن كلا من الدول الأوروبية والولايات المتحدة قد اتخذت تدابير فعالة لمحاربة هذه الآفة بصنع أدوية تعوض النيكوتين مرورا بحملات التوعية والتحسيسية وبتشريعات قانونية وزجرية.

ويعد اكتشاف المعوضات النيكوتينية والدواء المضاد للاكتئاب (le bupropion) تقدما كبيرا في الحد من التدخين شريطة أن تتوفر لدى المدخن إرادة فولاذية.

العلاقة بين مرض السل والتدخين ثابتة لتغير الصور الإشعاعية والزيادة من مقاومة الأدوية المضادة لداء السل.

في الختام للتدخين أضرار خطيرة ومتنوعة على صحة المدخن(ة) كما أنه يزيد من حدة داء السل.

القضاء على التدخين سيساعد لمحاولة في انخفاض مرض السل في العالم.



# Références

## VII. Références:

- [1] Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br Med J* 1956;2:1081—6.
- [2] Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:942—51.
- [3] Hassmiller KM. The association between smoking and tuberculosis. *Salud Publica a Mex* 2006;48:S201—16.
- [4] Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: asystematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e20.
- [5] Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: asystematic review and meta-analysis. *ArchIntern Med* 2007;167:335—42.
- [6] Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1049—61.
- [7] Zellweger JP. Tobacco and tuberculosis. *Monaldi ArchChest Dis* 2008;69:83—5.
- [8] Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, et al. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994;84:1750—6.

- [9] Tocque K, Bellis MA, Beeching NJ, et al. A case-control study of life style risk factors associated with tuberculosis in Liverpool, northwest England. *EurRespir J* 2001;18:959—64.
- [10] Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:980—6.
- [11] Crampin AC, Glynn JR, Floyd S, et al. Tuberculosis and gender: exploring the patterns in a case-control study in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:194—203.
- [12] Leung CC, Li T, Lam TH, et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1027—33.
- 992 M. Underner et al.
- [13] Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19—26.
- [14] Leung CC, Yew WW, Law WS, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. *EurRespir J* 2007;29:745—50.
- [15] Lin HH, Ezzati M, Chang HY, et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. *Am J RespirCrit Care Med* **2009; 180:475—80.**
- [16] Yu GP, Hsieh CC, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle* 1988;69:105—12.

- [17] Alcaide J, Altet MN, Plans P, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:112—6.
- [18] Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002;57:964—6.
- [19] Tekkel M, Rahu M, Loit HM, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:887—94.
- [20] Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, et al. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:219—27.
- [21] Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol* 2005;34:914—23.
- [22] Shetty N, Shemko M, Vaz M, et al. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; **10:80-6**.
- [23] Ramin B, Kam D, Feleke B, et al. Smoking, HIV and non-fatal tuberculosis in an urban African population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:695—7.
- [24] Prasad R, Suryakant, Garg R, et al. A case-control study of tobacco smoking and tuberculosis in India. *Ann Thorac Med* 2009;4:208—1

- [25] Gajalakshami V, Peto R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: a population — based case — control study. *Int J Epidemiol* 2009;38:1018—25.
- [26] Altet MN, Alcaide J, Plans P, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:537—44.
- [27] Tipayamongkhogul M, Podhipak A, Chearskul S, et al. Factors associated with the development of tuberculosis in BCG immunized children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:145—50.
- [28] Leung CC, Lam TH, Ho KS, et al. Passive smoking and tuberculosis. *Arch Intern Med* 2010;170:287—93.
- [29] Altet-Gómez MN, Alcaide J, Godoy P, et al. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:430—6.
- [30] Musellim B, Erturan S, SonmezDuman E, et al. Comparison of extrapulmonary and pulmonary tuberculosis cases: factors influencing the site of reactivation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1220—3.
- [31] Kolappan C, Gopi PG, Subramani R, et al. Selected biological and behavioural risk factors associated with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:999—1003.
- [32] Sreeramareddy CT, Panduru KV, Verma SC, et al. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal: a hospital-based retrospective study. *BMC Infect Dis* 2008;8:8.

- [33] Lin JN, Lai CH, Chen YH, et al. Risk factors for extrapulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:620—5.
- [34] Fekih L, Boussoffara L, Abdelghaffar H, et al. Effets du tabagisme sur la tuberculose pulmonaire. *Rev Med Liege* 2010;65:152—5.
- [35] Thomas A, Gopi PG, Santha T, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:556—61.
- [36] Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11: 258—62.
- [37] Trifunovic VS, Gvozdenovic BS, Jovanovic D, et al. Association between tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *VojnosanitPregl* 2009;66:797—801.
- [38] Racil H, Amar JB, Cheikrouhou S, et al. La tuberculose pulmonaire chez les fumeurs. *Presse Med* 2010;39:e25.
- [39] Kherad O, Herrmann FR, Zellweger JP, et al. Clinical presentation, demographics and outcome of tuberculosis (TB) in a low incidence area: a 4-year study in Geneva, Switzerland. *BMC Infect Dis* 2009;9:217.
- [40] d’Arc Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, et al. Smoking increases the risk of relapse after successful tub.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 414

سنة : 2018

## التدخين وداء السل

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2018 /12/24

### من طرف

**السيد أيوب اشوهان**

المزاداد في 17 فبراير 1989 بقصبة تادلة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

### دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : النيكوتين؛ التدخين؛ السل؛ الوقاية

#### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة سكيينة الحمزاوي

مشرف

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي