

Effets du tabagisme sur la thyroïde, le tube digestif, le rein et l'os

M. Underner^{1,2}, S. Hadjadj³, M. Beauchant⁴, F. Bridoux⁵, F. Debiais⁶, J.-C. Meurice²

Résumé

Introduction Si les risques pulmonaires et cardiovasculaires du tabagisme sont bien établis, les effets thyroïdiens, digestifs, rénaux et osseux du tabac sont moins connus.

État des connaissances Il existe une association positive entre tabagisme et hyperthyroïdie. Le tabac favorise la maladie de Basedow et aggrave l'ophtalmopathie basedowienne. En revanche, il pourrait avoir un effet protecteur sur les cancers thyroïdiens. Le tabagisme augmente la sévérité des lésions hépatiques au cours de l'hépatite C chronique et de la cirrhose biliaire primitive et augmente le risque de carcinome hépatocellulaire. Le tabac augmente le risque de polypes coliques hyperplasiques et adénomateux. Alors que la maladie de Crohn est associée au tabac, la colite ulcéreuse est surtout une maladie des non-fumeurs. Le tabagisme augmente le risque de cancer du rein et favorise la progression des néphropathies chroniques, notamment au cours des diabètes de type 1 et de type 2. Le tabagisme est associé à une diminution de la densité minérale osseuse et est un facteur de risque de fractures. Il favorise et aggrave la polyarthrite rhumatoïde.

Conclusions Le tabagisme est un facteur de risque de certaines maladies thyroïdiennes, digestives, rénales et osseuses. La prévention du tabagisme et le sevrage tabagique doivent donc être encouragés chez les patients concernés.

Mots-clés : Tabagisme • Thyroïde • Appareil digestif • Rein • Os.

¹ Unité de Tabacologie, CHU de Poitiers, France.

² Service de Pneumologie, CHU de Poitiers, France.

³ Service de Médecine interne, Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU de Poitiers, France.

⁴ Service de Gastro-Hépatologie-Entérologie, CHU de Poitiers, France.

⁵ Service de Néphrologie, CHU de Poitiers, France.

⁶ Service de Rhumatologie, CHU de Poitiers, France.

Correspondance : M. Underner

Unité de Tabacologie, Service de Pneumologie,
Pavillon René Beauchant, CHU la Milétrie,
BP 577, 86021 Poitiers cedex.

m.underner@chu-poitiers.fr

Réception version princeps à la Revue : 14.08.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 15.09.2008.

Réception de la réponse des auteurs : 28.09.2008.

Acceptation définitive : 29.09.2008.

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêt.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1261-78

Effects of smoking on the thyroid gland, digestive system, kidney and bone

M. Underner, S. Hadjadj, M. Beauchant, F. Bridoux, F. Debiais, J.-C. Meurice

Summary

Introduction In addition to being a major cardiovascular risk factor, smoking promotes or worsens thyroid, digestive, renal and bone diseases.

Background Smoking is positively associated with hyperthyroidism. It is associated with Graves' disease and it especially increases the risk of the development of severe exophthalmos. In contrast, smoking might exert a protective action for thyroid carcinoma. Smoking increases the severity of hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. Smoking accelerates the progression of primary biliary cirrhosis and increases the risk of hepatocellular carcinoma. Smoking increases risk of both hyperplastic and adenomatous polyps. While Crohn's disease is associated with smoking, ulcerative colitis is largely a disease of non smokers. Smoking increases risk of development of both renal cell carcinoma and chronic nephropathies, particularly in types 1 and 2 diabetes. Smoking is a risk factor for decreased bone density and is associated with a significantly increased risk of fracture. Smoking is related to the development of rheumatoid arthritis and may adversely influence its severity.

Conclusions Smoking might be considered a risk factor for the development of several thyroid, digestive, renal and bone diseases. Consequently, smoking prevention and cessation programs must be strongly encouraged among the patients concerned.

Key-words: Smoking • Thyroid gland • Digestive system • Kidney • Bone.

Si les complications bronchopulmonaires et cardiovasculaires du tabagisme sont bien connues, d'autres effets du tabagisme actif ou passif le sont moins, notamment ceux qui touchent la thyroïde, le tube digestif, le rein et l'os.

Tabac et thyroïde

Modifications anatomiques et hormonales

Sujets sans pathologie thyroïdienne préexistante

Modifications anatomiques

Chez le sujet sain, Utiger [1] notait que le tabac ne modifiait pas ou peu le volume de la thyroïde. D'autres études ont montré une légère augmentation de volume de la thyroïde (petits goîtres) chez les fumeurs [2-4]. Knudsen et coll. [5], chez 4 649 sujets vivant dans deux régions du Danemark où l'apport iodé était faible, ont montré une association positive entre tabac et goîtres palpables (OR = 3,1 ; IC95 % : 1,6-5,8) et entre tabac et augmentation de volume de la thyroïde à l'échographie (OR = 2,9 ; IC95 % : 2,2-3,7). Le mécanisme invoqué était la diminution de la captation de l'iodure provoquée par les thiocyanates de la fumée de tabac. Vejbjerg et coll. [6], chez 8 219 sujets danois, ont montré que l'augmentation de volume de la thyroïde chez les fumeuses était moins fréquente après que l'iodisation du sel ait été rendue obligatoire dans ce pays en 2000. Les études les plus anciennes n'ont pas décrit le tabac comme facteur de risque de goîtres multinodulaires toxiques ou non [7, 8]. En revanche, un autre travail de Knudsen [9] retrouvait à l'échographie une association positive entre tabac et nodules thyroïdiens multiples (OR = 1,9 ; IC95 % : 1,4-2,5), mais pas entre tabac et nodules solitaires.

Modifications hormonales

Pour Utiger [1], le tabac n'a pas d'effets marqués sur la fonction thyroïdienne chez l'adulte sain. Une augmentation modérée des concentrations sériques de thyroglobuline et de triiodothyronine (T3) a cependant été rapportée [2-4]. Les mécanismes des effets thyroïdiens du tabac sont mal connus. Ils pourraient être directs (effet de la nicotine ou d'autres composants de la fumée de tabac) ou indirects par l'activation sympathique de la nicotine. Toutes les études, réalisées le plus souvent chez des femmes, retrouvent une diminution de la TSH chez les fumeurs. Knudsen et coll. [9] notaient une association négative entre tabac et augmentation de la TSH (OR = 0,57 ; IC95 % : 0,33-0,67). Belin et coll. [10], chez 15 592 sujets, ont montré que les fumeurs (définis comme ayant un taux de cotinine sérique supérieur à 15 ng/ml) avaient des taux sériques de TSH légèrement diminués comparativement aux non-fumeurs. En 2007, Asvold et coll. [11], chez 20 479 femmes et 10 355 hommes vivant en Norvège et n'ayant pas d'antécédents thyroïdiens, ont mis en évidence des taux sériques de TSH plus bas chez les fumeurs

actuels et les ex-fumeurs des deux sexes, comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Les fumeurs actuels ayant un tabagisme modéré avaient des taux de TSH plus élevés que ceux ayant un tabagisme important. Chez les ex-fumeurs, les taux de TSH augmentaient progressivement après l'arrêt du tabac, suggérant des effets réversibles du tabac sur la fonction thyroïdienne. L'étude de McDonald et coll. [12], réalisée chez 104 femmes enceintes, a montré que les taux sériques de TSH étaient plus bas chez les fumeuses que chez les non-fumeuses. En revanche, les taux sériques de thyroxine (T4) libre étaient identiques chez les fumeuses et les non-fumeuses. Les taux de TSH et de T4 libre étaient également identiques dans le sang du cordon des nouveau-nés de mères fumeuses et non-fumeuses.

Sujets avec pathologie thyroïdienne préexistante

Chez des patientes ayant une hypothyroïdie infraclinique, les fumeuses (comparés aux non-fumeuses) ont une augmentation des concentrations sériques de TSH et du rapport T3/T4 libre [13]. En revanche, chez des patientes ayant une hypothyroïdie patente, les fumeuses ont plus de symptômes cliniques d'hypothyroïdie que les non-fumeuses, pour des concentrations sériques de TSH et d'hormones thyroïdiennes identiques chez les fumeuses et les non-fumeuses [13]. En 2007, Asvold et coll. [11] ont montré que la prévalence de l'hypothyroïdie patente était plus faible (OR = 0,6 ; IC95 % : 0,38-0,95) mais celle de l'hyperthyroïdie patente plus élevée (OR = 2,37 ; IC95 % : 1,34-4,20) chez les femmes fumeuses, comparativement aux femmes n'ayant jamais fumé.

Mécanismes d'action du tabac

Les effets thyroïdiens du tabac ont souvent été attribués aux thiocyanates, présents dans la fumée de tabac, qui inhibent la captation d'iodure et la synthèse des hormones thyroïdiennes [14]. Cependant, pour Utiger [1], les thiocyanates ne peuvent à eux seuls expliquer les effets thyroïdiens du tabac et d'autres composants de la fumée interviendraient également.

Thyroïdites auto-immunes

Le tabac n'est pas décrit comme facteur de risque de thyroïdites chroniques auto-immunes [7, 8]. Une association négative entre tabac et présence d'auto-anticorps antithyroïde a été retrouvée par Belin et coll. [10].

Maladie de Basedow et ophtalmopathie basedowienne

Le tabac est un facteur de risque d'ophtalmopathie basedowienne, mais aussi de maladie de Basedow [15, 16]. Pour la maladie de Basedow sans ophtalmopathie, Prummel et coll. [8], ont retrouvé un risque relatif de 1,9 (IC95 % : 1,1-3,2) chez les fumeuses comparativement aux non-fumeuses.

Ceci a été retrouvé dans d'autres études [4, 7, 17]. Cependant, une seule étude [18] n'a pas retrouvé de corrélation entre tabac et maladie de Basedow sans ophtalmopathie. L'effet négatif du tabac dans l'ophtalmopathie basedowienne est encore plus marqué et retrouvé par tous les auteurs. La première publication de Hagg et coll. en 1987 [19] retrouvait une corrélation entre l'intensité du tabagisme et la sévérité de l'ophtalmopathie. Depuis, ceci a été confirmé par de nombreuses études [7, 8, 17, 18, 20-23]. Prummel et coll. [8] retrouvaient un risque relatif de 7,7 (IC95 % : 4,3-13,7) chez les fumeuses comparativement aux non-fumeuses. Le tabac semble également augmenter la sévérité de l'ophtalmopathie basedowienne et diminuer l'efficacité des traitements (radiothérapie orbitaire et corticothérapie orale) [24]. Dans une autre étude de Bartalena et coll. [20], le taux de réponse favorable au traitement en cas d'ophtalmopathie sévère était de 94 % chez les non-fumeuses, mais de 68 % seulement chez les fumeuses. Les mécanismes sont mal connus. Le tabac pourrait modifier le récepteur pour la TSH, en accroissant son immunogénicité [1] et modifiant les tissus fibro-adipeux rétro-orbitaires. L'hypoxie provoquée par le tabac augmenterait la production d'interleukine 1 (IL1) au niveau des fibroblastes et des cellules endothéliales rétro-orbitaires, ainsi que la production d'acide hyaluronique, stimulant l'adipogenèse au niveau de ces tissus [20, 22].

Cancer de la thyroïde

Plusieurs études montrent que le cancer de la thyroïde est moins fréquent chez les fumeurs [25-30]. Galanti et coll. [25], chez 191 femmes ayant un cancer de la thyroïde (papillaire ou folliculaire) et chez 341 sujets contrôles, retrouvaient une diminution du risque de cancer chez les femmes fumeuses (OR = 0,69 ; IC95 % : 0,47-1,01), encore plus nette en période préménopausique (OR = 0,60 ; IC95 % : 0,38-0,96). Chez les femmes ayant commencé à fumer avant l'âge de 15 ans, cette diminution était encore plus marquée (OR = 0,38 ; IC95 % : 0,18-0,80). Rossing et coll. [27], chez 410 femmes ayant un cancer papillaire de la thyroïde et chez 574 sujets contrôles, retrouvaient également une diminution du risque de cancer chez les fumeuses (OR = 0,50 ; IC95 % : 0,40-0,70). Les mécanismes possibles sont l'effet anti-œstrogène du tabac d'une part et la diminution de la TSH (facteur de développement des cellules thyroïdiennes anormales) chez les fumeurs d'autre part [25, 27, 28]. Bufalo et coll. [31] retrouvaient une diminution du risque du cancer papillaire chez les fumeurs des deux sexes. Dans cette étude, le génotype CYP1A1m1 du cytochrome P450 était associé à une diminution du risque du cancer papillaire de la thyroïde (OR = 0,56 ; IC95 % : 0,35-0,89). Or, le gène CYP1A1 code l'aryl hydrocarbure hydroxylase, enzyme intervenant dans le métabolisme des œstrogènes d'une part et des hydrocarbures aromatiques polycycliques d'autre part. Cependant, une étude prospective de cohorte réalisée au Canada et portant sur 89 835 femmes avec une durée moyenne de suivi de 16 années [32] ne retrouve pas d'association entre

tabac et cancer thyroïdien. Au cours de la période de suivi, 169 cancers thyroïdiens ont été découverts, sans différence significative entre les fumeuses et les non-fumeuses.

Tabagisme passif

En 2007, Metsios et coll. [33] ont montré, chez 18 sujets sains non fumeurs (9 hommes et 9 femmes), qu'une exposition brève (1 heure) au tabagisme passif (23 ppm de monoxyde de carbone dans une cabine simulant une exposition dans un bar ou un restaurant) provoquait une augmentation de la cotinine sérique et urinaire, du métabolisme de base et des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Gasparoni et coll. [34] ont étudié les effets thyroïdiens du tabagisme parental chez 54 enfants à la naissance et à l'âge de 1 an. Les nouveau-nés dont les deux parents fumaient (n = 18) avaient des concentrations de thyroglobuline et de thiocyanates dans le sang du cordon plus élevées que ceux dont les deux parents ne fumaient pas (n = 18). En outre, les nouveau-nés dont le père (mais pas la mère) était fumeur (n = 18) avaient des concentrations de thyroglobuline (mais pas de thiocyanates) dans le sang du cordon plus élevées que ceux dont les deux parents ne fumaient pas. En revanche, il n'y avait pas de différence des taux de T3 libre, T4 libre et de TSH à la naissance et à l'âge de 1 an. Ceci suggère que le composant de la fumée de tabac stimulant la sécrétion de thyroglobuline peut

être transféré passivement. À l'âge de 1 an, les enfants dont les deux parents fumaient avaient encore des concentrations de thyroglobuline et de thiocyanates dans le sang plus élevées que ceux dont les deux parents ne fumaient pas.

- **Chez les femmes fumeuses, la prévalence de l'hypothyroïdie patente est plus faible et celle de l'hyperthyroïdie patente plus élevée.**
- **Le tabac est un facteur de risque d'ophtalmopathie basedowienne mais aussi de maladie de Basedow.**
- **Les cancers de la thyroïde (papillaires et folliculaires) seraient moins fréquents chez les fumeurs. Les mécanismes possibles sont l'effet anti-œstrogénique du tabac et la diminution de production de TSH chez les fumeurs.**
- **Les sujets sains non-fumeurs exposés au tabagisme passif ont une augmentation des concentrations sériques des hormones thyroïdiennes T3 et T4.**

Tabac et appareil digestif

Pathologies œsogastriques

Il existe une association positive entre tabagisme et cancers œsophagiens et gastriques [35-38] (tableau I). L'augmenta-

Tableau I.

Tabagisme et cancer œsophagien et gastrique.

Étude	Type et période d'étude	Organe	Sexe et âge	Effectif	OR (IC95 %)	Populations comparées
Freedman [35] 2007, USA	Cohorte 1995-2000	Œsophage	H + F 56-70 ans	474 606 participants 302 cas incidents (97 épidermoïdes et 205 adénocarcinomes)	9,27 (4,04-21,29)	Épidermoïdes (H + F) F-Actu vs JF
					3,70 (2,20-6,22)	Adénocarcinomes (H + F) F-Actu vs JF
Vioque [36] 2008, Espagne	Cas-témoins 1995-1999	Œsophage	H + F 30-80 ans	202/455 H : 187/285 F : 15/170	2,58 (1,26-5,28)	F-Actu vs JF
					2,12 (1,06-4,23)	F-Actu + Ex-F vs JF
					3,79 (1,60-8,95)	F-Actu + Ex-F (≥ 50 PA) vs JF
Nishino [37] 2006, Japon	Méta-analyse 16 cas-témoins 10 cohortes	Estomac	H + F 27-79 ans	Études cas-témoins 4 894/56 474 Études de cohortes 432 385 participants 6 990 cas incidents	1,56 (1,36-1,80)	(H + F) F-Actu vs JF
					1,79 (1,51-2,12)	(H) F-Actu vs JF
					1,22 (1,07-1,38)	(F) F-Actu vs JF
Sung [38] 2007, Corée	Cohorte 1996-2002	Estomac	H âge moyen : 44 ans	669 570 participants 3 452 cas incidents	1,5 (1,4-1,6)	F-Actu vs JF

H : hommes ; F : femmes ; F-Actu : fumeurs actuels ; Ex-F : ex-fumeurs ; JF : jamais fumeurs ; PA : paquet-années.

Tableau II.

Tabagisme et cancer du pancréas.

Étude	Type et période d'étude	Sexe et âge	Effectif	OR (IC95 %)	Populations comparées
Silverman [47] 2001, USA	Cas-témoins 1986-1989	H + F 30-79 ans	479/2 102 H : 244/1 328 F : 235/774	1,4 (0,8-2,3)	(H) F-Actu (< 20 années) vs JF
				1,6 (1,1-2,4)	(H) F-Actu (20 à 39 années) vs JF
				1,7 (1,1-2,7)	(H) F-Actu (≥ 40 années) vs JF
				1,1 (0,3-1,3)	(F) F-Actu (< 20 années) vs JF
				2,0 (1,3-3,0)	(F) F-Actu (20 à 39 années) vs JF
Chiu [48] 2001, USA	Cas-témoins 1986-1989	H + F 40-85 ans	362/2 336 H : 188/1 503 F : 174/833	2,5 (1,2-4,1)	(H) F-Actu vs JF
				2,4 (1,5-3,9)	(F) F-Actu vs JF
				1,8 (1,2-2,8)	(H) F-Actu + Ex-F vs JF
				2,1 (1,4-3,1)	(F) F-Actu + Ex-F vs JF
Hassan [49] 2007, USA	Cas-témoins 2000-2006	H + F 52-72 ans	808/808 H : 449/478 F : 359/330	1,6 (1,2-1,9)	F-Actu + Ex-F vs JF
				1,4 (1,1-1,8)	F-Actu + Ex-F (≤ 20 PA) vs JF
				2,0 (1,6-2,6)	F-Actu + Ex-F (> 20 PA) vs JF

H : hommes ; F : femmes ; F-Actu : fumeurs actuels ; Ex-F : ex-fumeurs ; JF : jamais fumeurs ; PA : paquet-années.

tion du risque des cancers œsophagiens a également été retrouvée avec l'utilisation du tabac sans fumée (snuff ou snus) [39]. Le tabac favorise aussi les ulcères gastroduodénaux [40-42] et le reflux gastro-œsophagien [43-46].

Pathologies pancréatiques

Le tabagisme est un facteur de risque significatif des cancers du pancréas [47-49] (*tableau II*). Dans l'étude de Silverman [47], seuls les fumeurs actuels (hommes et femmes) fumant depuis moins de 20 années, n'avaient pas d'augmentation de risque significatif. L'augmentation du risque des cancers pancréatiques a également été signalée avec l'utilisation du tabac sans fumée [50, 51].

Pathologies hépatiques et vésiculaires

Carcinome hépatocellulaire

Les études sur les relations entre tabac et carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont discordantes [52-56] (*tableau III*).

Deux études ont montré une augmentation significative du risque de CHC chez les fumeurs, comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé : celle de Jee et coll. [53], chez des fumeurs actuels et celle de Zhu et coll. [56], chez des ex-fumeurs. En revanche, l'association entre tabac et CHC est positive en cas d'hépatites chroniques B ou C séropositives [52, 54] ou, d'une manière plus générale, chez des sujets fumeurs ayant une hépatopathie chronique (cirrhose, hépatite chronique) [57]. Le mécanisme invoqué est l'accumulation dans le foie d'adduits de 4-aminobiphényl, carcinogène de la fumée de tabac.

Cancer de la vésicule biliaire

Récemment, Yagyu et coll. [58] ont réalisé une étude de cohorte comportant 113 496 participants (dont 65 740 femmes), suivis pendant 15 années. Le nombre de cas incidents de cancers de la vésicule biliaire (ayant tous entraîné le décès des patients) a été de 165 (95 cas chez les femmes). Le tabagisme était un facteur de risque significatif chez les hommes (OR = 2,27 ; IC95 % : 1,05-4,90), mais pas chez les femmes (OR = 2,00 ; IC95 % : 0,91-4,42). En revanche, un tabagisme égal ou supérieur à 21 cigarettes par jour était un fac-

Tableau III.

Tabagisme et carcinome hépatocellulaire (CHC).

Étude	Type et période d'étude	Sexe	Effectif	OR (IC95 %)	Populations comparées
Sun [52] 2003, Chine	Cohorte 1990-2001	H	12 008 participants 112 cas incidents	3,9 (2,0-7,7)	F-Actu + Ex-F (HC +) vs JF
				1,1 (0,7-1,7)	F-Actu + Ex-F (HC -) vs JF
Jee [53] 2004, Corée	Cohorte (mortalité) 1993-2002	H + F	1 283 112 participants 3 807 décès	1,4 (1,3-1,6)	(H) F-Actu vs JF
				1,1 (0,8-1,7)	(F) F-Actu vs JF
Fujita [54] 2006, Japon	Cohorte (mortalité) 1988-1999	H + F	110 792 participants 550 décès	9,60 – 1,50-61,36)	F-Actu (HC +) vs JF
				1,71 (0,58-5,08)	F-Actu (HC -) vs JF
Franceschi [55] 2006, Italie	Cas-témoins 1999-2002	H + F	229/431 H : 183/292 F : 46/139	44,27 (19,73-99,34)	F-Actu (HB et/ou HC +) vs JF
				1,02 (0,53-1,97)	F-Actu (HB - et HC -) vs JF
Zhu [56] 2007, USA	Cas-témoins 1984-1998	H	168/1 910	1,49 (0,83-2,68)	F-Actu vs JF
				1,85 (1,05-3,25)	Ex-F vs JF
Hara [57] 2008, Japon	Cas-témoins 2001-2004	H + F	209/627 H : 141/372 F : 68/265	2,5 (1,4-4,6)	F-Actu (MCF +) vs JF
				1,8 (0,6-5,1)	F-Actu (MCF -) vs JF

H : hommes ; F : femmes ; F-Actu : fumeurs actuels ; Ex-F : ex-fumeurs ; JF : jamais fumeurs ; HB : hépatite B ; HC : hépatite C ; MCF : maladies chroniques du foie.

teur de risque significatif à la fois chez les hommes (OR = 3,44 ; IC95 % : 1,40-8,45) et chez les femmes (OR = 3,18 ; IC95 % : 1,18-8,53).

Hépatopathies chroniques

Le tabagisme est un cofacteur aggravant la fibrose hépatique et contribuant significativement à l'apparition de la cirrhose chez des sujets par ailleurs à risque, notamment les buveurs excessifs et les sujets ayant une infection virale C [59, 60]. Le tabac augmente les scores d'activité [61] et de fibrose hépatique [62] au cours des hépatites chroniques C et de la cirrhose biliaire primitive [61, 63]. Au cours de l'hépatite chronique C, il y a une relation significative entre la consommation de tabac et la sévérité de la fibrose à l'examen histopathologique du foie. Un tabagisme supérieur à 15 paquet-années est un facteur prédictif indépendant de la sévérité de la fibrose. L'impact du tabac sur la fibrogenèse a également été mis en évidence chez 97 sujets ayant une cirrhose biliaire primitive [63], avec un risque relatif de fibrose avancée de 13,3 (IC95 % : 4,30-49,3) chez des sujets ayant un tabagisme supérieur ou égal à 10 paquet-années. Le tabac aurait un effet indirect sur la progression de la fibrose, lié à

une augmentation de l'activité pro-inflammatoire, mais un effet direct sur la fibrogenèse est possible. Les mécanismes invoqués sont l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif et l'insulinorésistance provoquée par le tabac.

Pathologies intestinales

Polypes colorectaux

En 1998, Terry et coll. [64], retrouvaient une association positive entre tabagisme important (40 paquet-années ou plus) et risque de polypes adénomateux (PA) colorectaux (OR = 1,61 ; IC95 % : 1,06-2,44). Pour Paskett et coll. [65], le tabac favorise le développement des polypes hyperplasiques (PH) du colon distal et du rectum. Ji et coll. [66], ont montré que le tabac était un facteur de risque de PH et de PA du côlon distal ; les PA étant des lésions précancéreuses colorectales. Shrubsole et coll. [67] ont noté, chez les sujets fumant depuis plus de 35 années, une augmentation du risque de PH (OR = 5,0 ; IC95 % : 3,3-7,30) et de PA (OR = 1,9 ; IC95 % : 1,4-2,5). L'arrêt du

Tableau IV.

Tabagisme et cancer colorectal.

Étude	Type et période d'étude	Sexe et âge	Effectif	OR (IC95 %)	Populations comparées
D'Avanzo [69] 1995, Italie	Cas-témoins 1985-1991	H + F 20-74 ans	1 584/2 879 H : 875/1 863 F : 709/1 016	0,7 (0,6-0,8)	F-Actu vs JF
				0,9 (0,8-1,1)	Ex-F vs JF
Otani [71] 2003, Japon	Cohorte 1990-1999	H + F 40-69 ans	90 004 participants H : 42 540 F : 47 464 716 cas incidents H : 457 F : 259	1,4 (1,1-1,8)	(H) F-Actu vs JF
				1,4 (0,8-2,4)	(F) F-Actu vs JF
Lüchtenborg [72] 2007, USA	Cas-témoins 1987-1997	H + F < 85 ans	1959/1959 H : 1 143/1 143 F : 816/816	1,23 (0,99-1,52)	(H) F-Actu + Ex-F vs JF
				1,27 (1,01-1,59)	(F) F-Actu + Ex-F vs JF
Tsong [70] 2007, Chine	Cohorte 1993-2004	H + F 45-74 ans	61 321 participants 845 cas incidents	1,1 (0,92-1,32)	F-Actu vs JF
				1,13 (0,91-1,39)	Ex-F vs JF
Akhter [73] 2007, Japon	Cohorte 1990-1997	H 40-64 ans	22 836 participants 188 cas incidents	1,47 (0,93-2,34)	F-Actu vs JF
				1,73 (1,04-2,87)	Ex-F vs JF

H : hommes ; F : femmes ; F-Actu : fumeurs actuels ; Ex-F : ex-fumeurs ; JF : jamais fumeurs.

tabac depuis plus de 20 années réduisait significativement ce risque, avec un risque relatif de 0,2 (IC95 % : 0,1-0,3) pour les PH et de 0,4 (IC95 % : 0,3-0,6) pour les PA. La récente méta-analyse de Botteri et coll. [68], reprenant 42 études, a montré que le tabac est un facteur de risque de PA, favorisant leur développement et leur caractère agressif. Le risque relatif de PA est de 2,14 (IC95 % : 1,86-2,46) chez les fumeurs actuels et de 1,47 (IC95 % : 1,29-1,67) chez les ex-fumeurs.

Cancers colorectaux

Les études sur les relations entre tabac et cancers colorectaux sont discordantes (tableau IV). Certaines études ne retrouvent pas de relation significative [69, 70]. Otani et coll. [71] ont noté une relation significative uniquement chez les hommes (fumeurs actuels). Par contre, d'autres études ont retrouvé une augmentation du risque uniquement chez les femmes fumeuses (fumeuses actuelles et ex-fumeuses) [72] ou seulement chez les ex-fumeurs [73]. Récemment, Buc et coll. [74], ont montré que le tabagisme était un facteur de risque de début précoce des cancers colorectaux dans les segments du côlon à transit lent (côlon transverse, côlon sigmoïde et rectum). Ceci va dans le sens

de la réalisation d'une exploration complète du côlon incluant le côlon transverse, et non d'une simple sigmoïdoscopie, chez les fumeurs.

Maladies inflammatoires intestinales

Les relations entre tabac et maladies inflammatoires intestinales sont complexes [75]. La méta-analyse de Mahid et coll. [76] a repris 9 études sur les relations entre tabac et maladie de Crohn et 13 études sur les relations entre tabac et colite ulcéreuse. Cette méta-analyse a confirmé l'association positive entre tabagisme et maladie de Crohn, avec un risque relatif de 1,76 (IC95 % : 1,40-2,22) chez les fumeurs actuels. Le tabac a un effet délétère sur l'évolution et le traitement de la maladie. Les patients ayant une maladie de Crohn doivent donc impérativement arrêter de fumer. En revanche, il existe une association négative entre tabagisme actuel et colite ulcéreuse (OR = 0,58 ; IC95 % : 0,45-0,75), alors que chez les ex-fumeurs, le risque de développer la maladie est plus important (OR = 1,79 ; IC95 % : 1,37-2,34). Le tabagisme aurait également un effet protecteur vis-à-vis des poussées de la maladie et diminuerait le recours à la colectomie. La nicotine semble impliquée dans cet effet et des traitements par substituts nicotiques

ont été proposés chez ces patients. Toutefois, le rôle de métabolites ou de produits de dégradation de la nicotine a aussi été envisagé [77].

Motilité gastro-intestinale

Les études concernant les effets du tabagisme sur la motilité du tube digestif sont peu nombreuses et portent sur un nombre limité de sujets [78]. Miller et coll. [79] ont montré chez 8 sujets sains que le transit œsophagien n'était modifié ni par la consommation de cigarettes, ni par les gommes de nicotine. En revanche, le tabagisme retardait le remplissage gastrique pour les solides, mais pas pour les liquides, alors que les gommes de nicotine ne modifiaient pas le remplissage gastrique. Les auteurs en concluaient que la nicotine n'était donc pas la substance responsable. McDonnell et coll. [78] ont retrouvé, chez 10 sujets sains (5 fumeurs et 5 non fumeurs), une diminution importante de la motilité gastrique lors du tabagisme, alors que la motilité duodénale n'était pas modifiée. Rausch et coll. [80] ont noté que l'application de timbres de nicotine pendant 2 jours chez des sujets volontaires sains non fumeurs diminuait significativement le temps total de transit colique qui était de 28,2 heures (timbres de 35 mg le jour 1 et de 17,5 mg le jour 2) et de 32,2 heures (timbres de 17,5 mg le jour 1 et de 35 mg le jour 2), contre 42,6 heures sans timbres de nicotine. L'accélération du transit était essentiellement retrouvée au niveau du rectosigmoïde.

- **Le tabac est un cofacteur de risque de cirrhose alcoolique, notamment chez les buveurs excessifs et les sujets ayant une infection virale C.**
- **Il accélère l'évolution de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques C et de la cirrhose biliaire primitive.**
- **C'est un facteur prédictif indépendant de carcinome hépatocellulaire chez les sujets atteints d'hépatopathies chroniques (cirrhose, hépatite virale B ou C).**
- **Le tabac est un facteur de risque de polypes hyperplasiques et de polypes adénomateux (ces derniers étant des lésions précancéreuses).**
- **Le tabagisme est un facteur de risque de début précoce des cancers colorectaux dans les segments du côlon à transit lent (côlon transverse, côlon sigmoïde et rectum).**
- **Il existe une association positive entre tabagisme et maladie de Crohn. Le tabac a de plus un effet délétère sur son évolution et son traitement.**
- **En revanche, il existe une association négative entre tabagisme actuel et colite ulcéreuse. Le tabagisme aurait un effet protecteur vis-à-vis des poussées de la maladie et les substituts nicotiniques ont été proposés dans cette pathologie.**
- **Chez les sujets sains non-fumeurs, les timbres de nicotine diminuent le temps de transit colique, essentiellement au niveau du rectosigmoïde.**

Tabac et appareil urinaire

Le tabac augmente le risque de cancer de la vessie [81]. Alberg et coll. [82] ont retrouvé un risque relatif de 2,6 (IC95 % : 1,7-3,9) chez les fumeurs des deux sexes. Pour une consommation de plus de 20 cigarettes par jour, le risque relatif est de 3,3 (IC95 % : 1,9-6,7). En 2008, Strobe et coll. [83] ont montré que le tabac était responsable de plus de 50 % des cancers de la vessie et que l'arrêt du tabac en diminuait le risque. Le tabac est également un facteur de risque de sténose et de thrombose des artères rénales, avec risque d'infarctus rénal aigu [84].

Cancer du rein

Tabagisme actif

Il existe une association positive entre tabagisme et cancer du rein [85-88] (tableau V). La Vecchia et coll. [85] ont retrouvé une augmentation du risque de cancer du rein avec l'intensité du tabagisme. La relation était non significative chez les sujets fumant moins de 15 cigarettes par jour, mais devenait significative chez les sujets fumant de 15 à 24 cigarettes par jour et était fortement significative chez les sujets fumant 25 cigarettes par jour ou plus. Yuan et coll. [86] ont noté une augmentation significative du risque de cancer du rein chez les fumeurs actuels et les ex-fumeurs des deux sexes. Le risque était également augmenté chez les fumeurs de cigares ayant une consommation importante (plus de 14 cigares par semaine), sans augmentation du risque chez les fumeurs de pipes ou chez les utilisateurs de tabac sans fumée. Pour les auteurs, 17 % des cancers du rein seraient attribuables au tabac. En 2005, la méta-analyse de Hunt et coll. [88] a confirmé cette augmentation du risque de cancer du rein chez les fumeurs (actuels et ex-fumeurs) des deux sexes, comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Le risque augmentait avec la dose de tabac à la fois chez les hommes et chez les femmes. Un arrêt du tabac depuis plus de 10 années réduisait significativement le risque de cancer, comparativement à un arrêt plus récent (entre 1 et 10 ans).

Tabagisme passif

L'étude canadienne de Hu et coll. [89], chez 1 279 sujets ayant un cancer du rein et 5 370 sujets contrôles, a montré une augmentation du risque de cancer chez les sujets exposés au tabagisme passif pendant 43 années ou plus. Le risque relatif était de 3,9 (IC95 % : 1,4-10,6) chez les hommes et de 1,8 (IC95 % : 1,0-3,3) chez les femmes.

Néphropathies

Néphropathies diabétiques

Plusieurs études ont montré le rôle néfaste du tabac pour le rein dans le diabète de type 1 [90-98]. Chase et coll.

Tableau V.

Tabagisme et cancer du rein.

Étude	Type et période d'étude	Effectif	OR (IC95 %)	Populations comparées
La Vecchia [85] 1990, Italie	Cas-témoins 1985-1989	131/394	1,1 (0,5-2,5)	F-Actu (< 15 cig/j) vs JF
			1,9 (1,0-3,6)	F-Actu (15-24 cig/j) vs JF
			2,3 (1,0-5,3)	F-Actu ≥ 25 cig/j) vs JF
Yuan [86] 1998, USA	Cas-témoins 1986-1994	1 724/1 724	1,53 (1,23-1,90)	F-Actu vs JF
Benichou [87] 1998, USA	Cas-témoins 1988-1990	690/707	1,5 (1,0-2,2)	F-Actu (≤ 20 cig/j) vs JF
			1,6 (1,0-2,7)	F-Actu (> 20 cig/j) vs JF
Hunt [88] 2005, USA	Méta-analyse 19 cas-témoins 5 cohortes	Études cas-témoins 8 032/13 800 Études de cohortes 1 457 754 participants 1 326 cas incidents	1,38 (1,27-1,50)	(H + F) F-Actu + Ex-F vs JF
			1,54 (1,42-1,68)	(H) F-Actu + Ex-F vs JF
			1,22 (1,09-1,36)	(F) F-Actu + Ex-F vs JF

H : hommes ; F : femmes ; F-Actu : fumeurs actuels ; Ex-F : ex-fumeurs ; JF : jamais fumeurs ; cig/j : cigarettes par jour.

[93], chez 359 sujets, ont montré que le tabac augmentait l'incidence de la micro-albuminurie et de la protéinurie, diminuait le délai d'apparition de la micro-albuminurie et le délai entre la micro-albuminurie et la protéinurie et augmentait la vitesse de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ce risque était en partie réversible à l'arrêt du tabac [95]. Scott et coll. [97] ont suivi pendant 4 ans 943 sujets diabétiques de type 1, âgés de 15 à 44 ans. Le risque d'apparition de la micro-albuminurie était plus important si le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) était supérieur à 8 %. En 2007, de Boer et coll. [99] ont montré chez 1 441 sujets ayant un diabète de type 1 que les fumeurs avaient une diminution du débit de filtration glomérulaire 4,3 fois plus importante que les non-fumeurs. Le rôle néfaste du tabac pour le rein a également été retrouvé dans le diabète de type 2 [100-105]. Le tabac provoque les mêmes effets délétères qu'au cours du diabète de type 1. Biesenbach et coll. [106] ont montré que le tabac multipliait par 2 la vitesse de progression de la néphropathie dans les deux types de diabète. Rossing et coll. [107] ont suivi pendant 6,5 années 227 sujets ayant un diabète de type 2 avec néphropathie et ont montré que la diminution du débit de filtration glomérulaire était corrélée à l'intensité du tabagisme. Parving et coll. [108] ont noté, chez 24 151 sujets ayant un diabète de type 2 sans albuminurie connue, que le tabagisme était un facteur de risque indépendant d'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine. L'étude de Marre et coll. [109], réalisée chez 25 455 diabétiques de type 2, dont 4 937 avec micro-albu-

minurie ou macro-albuminurie, donnait des résultats identiques à celle de Parving et coll. [108]. L'Odd-ratio de micro-albuminurie et/ou de protéinurie, après ajustement multiple, était de 1,20 (IC95 % : 1,09-1,34). Orth et coll. [110], chez 185 sujets ayant un diabète de type 1 ou de type 2, avec ou sans néphropathie, ont montré que le tabagisme était un facteur de risque de diminution du débit de filtration glomérulaire indépendant de la protéinurie. Phisitkul et coll. [111] ont noté chez 91 diabétiques de type 2 (52 fumeurs et 39 non fumeurs) que le tabagisme aggravait la progression de la néphropathie à un stade précoce dans le diabète de type 2, favorisant le passage de la micro-albuminurie vers la macro-albuminurie et que l'arrêt du tabac avait un rôle bénéfique. Cignarelli et coll. [112] ont également souligné l'importance des programmes de sevrage tabagique chez les patients ayant un diabète de type 2, pour ralentir la dégradation de leur fonction rénale. Biesenbach et coll. [113] ont souligné le rôle néfaste du tabac sur la survie de 52 sujets diabétiques hémodialysés (22 fumeurs et 30 non-fumeurs). Chez les fumeurs, les taux de survie à 1 et 5 ans étaient respectivement de 68 % et 9 %, contre 80 % et 37 % chez les non-fumeurs.

Néphropathies non diabétiques

Orth et coll. [114, 115] ont noté que le tabac favorisait la progression vers l'insuffisance rénale terminale chez des sujets ayant une maladie rénale primitive d'origine inflammatoire ou non. En particulier, il accélère l'évolution vers l'insuffisance rénale au cours de l'HTA essentielle sévère

[116], de la néphropathie lupique [117], de la polykystose rénale autosomique dominante [114, 118] et de la néphropathie à IgA [114]. Enfin, dans l'étude de Donaghy et coll. [119], le tabac favorisait l'hémorragie intra-alvéolaire chez 47 patients ayant un syndrome de Goodpasture.

Transplantation rénale

Kasiskie et coll. [120] ont montré que le tabac favorisait la dysfonction chronique du greffon chez 1 334 patients transplantés rénaux, diabétiques ou non, et ce indépendamment des épisodes de rejet aigu. Le tabagisme augmente également le risque de développer une pathologie cancéreuse. Un tabagisme supérieur à 25 paquet-années lors de la transplantation était associé à une augmentation de risque de 30 % de dysfonction chronique du greffon (OR = 1,30 ; IC95 % : 1,04-1,63). Récemment, Zitt et coll. [121] ont noté, chez 279 sujets transplantés, que 22 % d'entre eux continuaient de fumer après transplantation rénale, avec toutefois une diminution de ce pourcentage depuis ces dernières années (38 % avant 1990 et 13 % après 2000). La principale lésion histologique associée au tabac observée lors des biopsies rénales (n = 76) chez les transplantés rénaux (allogreffes) était un épaississement fibreux de l'intima au niveau des artères de petit calibre.

Mécanismes d'action du tabac

Ils sont à la fois hémodynamiques et non hémodynamiques [122]. Les modifications hémodynamiques de la circulation générale comportent d'une part l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque par augmentation des catécholamines circulantes provoquée par le tabac et d'autre part une modification du rythme circadien de la pression artérielle, avec une diminution du rapport jour/nuit de la pression artérielle systolique et diastolique chez les fumeurs. Les modifications hémodynamiques de la circulation intrarénale sont différentes chez les sujets ayant une pathologie rénale et chez les sujets sains. Chez les premiers, le tabac provoque une augmentation de la pression glomérulaire alors que chez les sujets sains, une augmentation des résistances vasculaires rénales permet de maintenir une pression glomérulaire normale, protégeant ainsi le rein. Ce phénomène fait intervenir les récepteurs β_1 car il est bloqué par un prétraitement par des bêtabloquants [123]. Parmi les modifications non hémodynamiques provoquées par le tabac, certaines sont connues : stress oxydatif, dysfonction des cellules endothéliales, augmentation de l'agrégation plaquettaire, insulino-résistance. D'autres sont de connaissance plus récente. Jaimes et coll. [124] ont montré pour la première fois chez l'homme que la nicotine provoquait une prolifération des cellules mésangiales et une augmentation de la production de fibronectine. Le tabac favorise la fibrose du tissu rénal en augmentant la production de TGF- β_1 et de 8-epi-PGF2 α par les cellules mésangiales qui possèdent des

récepteurs nicotiques sur leurs membranes [125]. Enfin, l'accumulation dans le tissu rénal de métaux lourds (cadmium et plomb) contenus dans la fumée de tabac provoque une toxicité directe sur les cellules tubulaires et glomérulaires [126, 127].

- **Le tabac est un facteur de risque de sténose et de thrombose des artères rénales, ainsi que de cancer de la vessie et du rein.**
- **Il favorise la progression des néphropathies chroniques, notamment au cours des diabètes de type 1 et de type 2.**
- **Il favorise également la dysfonction chronique du greffon chez les patients transplantés rénaux, diabétiques ou non, et ce indépendamment des épisodes de rejet aigu.**

Tabac et appareil ostéo-articulaire

Densité minérale osseuse et risque de fracture

Tabagisme actif

Densité osseuse et ostéoporose

Plusieurs études ont montré que le tabac était un facteur de risque indépendant de diminution de densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes après la ménopause [128-133]. En 1997, une méta-analyse de 29 études transversales [131], a permis d'apprécier la DMO chez 2 156 fumeurs et 9 705 non-fumeurs. La DMO était similaire chez les femmes non ménopausées. En revanche, le tabac était un facteur de risque indépendant de diminution de la DMO après la ménopause (la DMO a diminué de 2 % supplémentaires pour chaque tranche de 10 ans, avec une diminution de 6 % à 80 ans). Dans une autre méta-analyse plus récente [134], les données issues de 86 études, incluant 40 753 sujets, ont montré que les fumeurs ont une diminution significative de la DMO par rapport aux non-fumeurs, aux différents sites étudiés (hanche, rachis lombaire, avant-bras). Trois études ont également retrouvé une diminution de la DMO chez les hommes [135-137]. Seeman et coll. [135] ont montré que le tabagisme augmentait le risque d'ostéoporose du rachis chez les hommes. Dans une étude sur 57 hommes, âgés de 20 à 45 ans et sans antécédents médicaux, une diminution de la DMO a également été retrouvée chez les fumeurs (n = 31) [136]. Jones et coll. [138] ont mesuré la DMO chez 330 enfants des deux sexes à l'âge de 8 ans. Le tabagisme maternel pendant la grossesse provoquait chez les garçons et les filles une diminution de la DMO au niveau du rachis lombaire (-0,019 g/cm² ; IC95 % : -0,033 à -0,005) et du col fémoral (-0,018 g/cm² ; IC95 % : -0,034 à -0,002). Benson et coll. [139], chez 14 060 sujets, ont montré que la cotinine sérique était cor-

relée à la diminution de la DMO à la fois chez les hommes ($p = 0,0069$) et les femmes ($p = 0,0063$). La diminution de la DMO chez les fumeurs est en partie expliquée par les effets anti-œstrogéniques du tabac [128].

Risque de fracture

Dès 1983, Seeman et coll. [135] avaient montré chez 105 hommes, que le tabagisme augmentait le risque de fractures vertébrales chez les hommes. La méta-analyse effectuée par Law et coll. en 1997 [131], à partir de 19 études de cohorte et cas-témoins et comportant 3 889 cas de fracture de hanche, montrait que le tabac était un facteur de risque indépendant de fracture de hanche après la ménopause. Dans une étude portant sur 116 229 femmes âgées de 34 à 59 ans suivies pendant 12 années [140], le risque de fracture de hanche était plus important chez les femmes fumeuses ou ex-fumeuses que chez celles n'ayant jamais fumé. Le risque augmentait avec l'importance de la consommation de tabac. La diminution du risque de fracture de hanche n'apparaissait seulement qu'après 10 années d'arrêt du tabac. La méta-analyse de Kanis et coll. [141] portant sur 59 232 sujets (74 % de femmes) a montré que le tabac augmentait le risque de fracture (OR = 1,25 ; IC95 % : 1,15-1,36) et notamment de fracture de hanche (OR = 1,84 ; IC95 % : 1,52-2,22). Très récemment, un index d'évaluation du risque fracturaire a été élaboré grâce à un groupe d'épidémiologistes et de spécialistes de l'ostéoporose coordonné par J. Kanis sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé [142]. Cet index permet d'évaluer la probabilité à 10 ans de survenue d'une fracture ostéoporotique en fonction de différents facteurs de risque dont le tabagisme.

Tabagisme passif

Blum et coll. [143], chez 154 femmes non ménopausées (âgées de 40 à 45 ans), ont montré que le tabagisme passif était associé à une baisse significative de la DMO au niveau de la hanche totale ($p = 0,021$) et du col fémoral ($p = 0,018$). Les femmes exposées au tabagisme passif pendant 15 années ou plus avaient une diminution de la DMO de 4 % au niveau du corps entier et de plus de 8 % au niveau du col fémoral par rapport à celles non exposées.

Polyarthrite rhumatoïde

Une association entre tabagisme et positivité du facteur rhumatoïde a été retrouvée [144-146]. En revanche, les études sur les relations entre tabac et polyarthrite rhumatoïde (PR) sont discordantes (*tableau VI*). Certaines études ont été réalisées uniquement chez des femmes [147-150]. L'étude de Criswell et coll [149], réalisée chez des femmes ménopausées, retrouvait une association positive entre tabac et PR chez les fumeuses actuelles. Plus récemment, Costenbader et coll. [150] ont retrouvé une association positive entre tabac et PR (séropositives ou séronégatives) chez des femmes ménopau-

sées ou non. En revanche, d'autres études menées chez des femmes non ménopausées ne retrouvaient pas d'association entre tabac et PR [147, 148]. Les études réalisées chez des femmes et des hommes sont moins nombreuses mais également discordantes. Stoltz et coll. [151] ont retrouvé une augmentation significative du risque de PR uniquement chez les femmes fumeuses. En revanche, chez les sujets ayant une PR séropositive, l'augmentation du risque de PR était significative chez les fumeurs des deux sexes. Krishnan et coll. [152] ne retrouvaient pas d'augmentation significative du risque de PR chez les femmes (fumeuses actuelles ou ex-fumeuses) quelle que soit la sérologie de la PR. Chez les hommes, l'augmentation du risque n'était pas significative chez les fumeurs actuels. En revanche, chez les hommes ex-fumeurs, le risque devenait significatif, mais uniquement chez les sujets ayant une PR séropositive. Les études concernant les relations entre tabac et PR doivent donc être poursuivies en tenant compte de plusieurs facteurs comme le sexe, mais aussi de l'état pré- ou post-ménopausique et de la séropositivité ou non de la PR [152]. Silman et coll. [153] ont étudié la relation entre tabac et PR chez des jumeaux (79 paires de jumeaux monozygotes et 71 paires de jumeaux dizygotes). Chez les jumeaux monozygotes, le risque relatif de PR était de 12,0 (IC95 % : 1,78-5,13) chez les fumeurs (fumeurs actuels et ex-fumeurs) comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. En revanche, chez les jumeaux dizygotes du même sexe, l'augmentation du risque n'était pas significative (OR = 2,5 ; IC95 % : 0,92-7,87) chez les fumeurs (actuels et ex-fumeurs) comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Pour les auteurs, ceci souligne l'intrication des facteurs génétiques et environnementaux (comme le tabagisme) dans la physiopathologie de la PR. Dans une étude portant sur 58 841 enfants finlandais des deux sexes suivis pendant 7 années, Jaakkola et coll. [154] retrouvaient une augmentation du risque de PR juvénile, uniquement chez les filles, lorsque la mère avait fumé plus de 10 cigarettes par jour pendant sa grossesse. L'activité et la sévérité de la PR étaient corrélées au tabagisme de façon dose-dépendante, tant sur le plan clinique [155] que radiologique (importance des érosions osseuses radiologiques) [156]. Les nodules rhumatoïdes sont également plus fréquents chez les fumeurs, à la fois dans les études portant sur les femmes uniquement [157, 158] et dans celles portant sur les femmes et les hommes [155, 159, 160]. Harrisson et coll. [159] retrouvaient 13 % de nodules rhumatoïdes chez les fumeurs actuels et seulement 4 % chez les ex-fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé. Dans l'étude de Nyhäll-Wählin et coll. [160], les femmes et les hommes fumeurs avaient un risque augmenté de nodules rhumatoïdes, mais uniquement en cas de PR séropositive.

Mikuls et coll. [158], chez 300 femmes afro-américaines ayant une PR de découverte récente, retrouvaient un risque relatif de nodules sous-cutanés de 2,43 (IC95 % : 1,13-5,22) chez les fumeuses. Les PR séropositives sont plus fré-

Tableau VI.

Tabagisme et polyarthrite rhumatoïde.

Étude	Type et période d'étude	Sexe et âge	Effectif	OR (IC95 %)	Populations comparées (tabagisme)	Type De PR
Hernandez-Avila [147] 1990, USA	Cohorte 1976-1986	F 30-55 ans	121 700 participants 217 cas incidents	1,3 (0,9-2,1)	F-Actu vs JF	Tous types
Hazes [148] 1990, Pays-Bas	Cas-témoins 1982-1986	F (non ménopausées) 20-50 ans	135/378	0,82 (0,44-1,50)	F-Actu (≥ 21 cig/j) vs JF	Tous types
Criswel [149] 2002, USA	Cohorte 1986-1997	F (ménopausées) 55-69 ans	31 336 participants 158 cas incidents	2,2 (1,4-3,3)	F-Actu vs JF	Tous types
Stolt [151] 2003, Suède	Cas-témoins 1996-2000	H + F 18-70 ans	679/847 H : 190/245 F : 489/602	1,4 (0,8-2,3)	(H) F-Actu vs JF	Tous types
				1,3 (1,0-1,7)	(F) F-Actu vs JF	
				1,9 (1,0-3,5)	(H) F-Actu vs JF	Séropositive
				1,7 (1,2-2,3)	(F) F-Actu vs JF	
Krishnan [152] 2003, Finlande	Cas-témoins 2000	H + F 19-96 ans	1 095/1 530 H : 318/426 F : 777/1 104	1,2 (0,7-2,0)	(H) F-Actu vs JF	Tous types
				0,7 (0,4-1,0)	(F) F-Actu vs JF	
				1,5 (0,8-2,6)	(H) F-Actu vs JF	Séropositive
				0,6 (0,3-1,0)	(F) F-Actu vs JF	
Costenbader [150] 2006, USA	Cohorte 1976-2002	F 47-65 ans	103 818 participants 680 cas incidents	1,46 (1,24-1,71)	F-Actu + Ex-F vs JF	Tous types
				1,28 (1,00-1,65)		Séronégative
				1,59 (1,29-1,97)		Séropositive

H : hommes ; F : femmes ; F-Actu : fumeurs actuels ; Ex-F : ex-fumeurs ; JF : jamais fumeurs ; PA : paquet-années ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

quentes chez les fumeurs, à la fois dans les études réalisées uniquement chez les femmes [157, 158] et dans celles portant sur les femmes et les hommes [159-162]. Les études récentes [158, 162] ont montré que l'association tabac et PR séropositive était retrouvée uniquement pour le facteur rhumatoïde IgA (IgA-FR). Les relations entre facteurs génétiques et environnementaux, dont le tabagisme, au cours de la PR ont été étudiées récemment. Costenbader et coll. [163] ont montré que l'allèle R620W du gène PTPN22 (*Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor 22*) était associé au risque de PR chez les femmes caucasiennes lorsque le tabagisme était supérieur à 10 paquet-années. Michou et coll. [164], chez 274 patients atteints de PR, ont retrouvé une interaction possible entre le tabagisme et la présence de l'allèle HLA-DRB1*0401 chez les sujets ayant une PR avec présence d'anticorps anti-CCP (cyclic citrullinated peptide). Ces premiers résultats demandent à être confirmés par d'autres études.

- **Le tabac diminue la densité minérale osseuse (DMO) et augmente le risque de fracture dans les deux sexes. Le tabagisme passif diminue également la DMO.**
- **Il existe une association positive entre tabagisme et production de facteurs rhumatoïdes. Une corrélation positive entre tabac et polyarthrite rhumatoïde (PR) a surtout été retrouvée au cours des PR séropositives. Dans les autres formes de PR, les résultats des études sont discordants.**

Conclusion

Les effets du tabagisme sur la thyroïde, le tube digestif, le rein et l'os ont été moins décrits que les effets bronchopulmonaires et cardiovasculaires. Ils méritent cependant d'être connus pour améliorer la prise en charge des patients fumeurs

soit dans le cadre des pathologies précitées liées au tabac, soit lors du sevrage tabagique [165].

Remerciements

Les auteurs remercient le Professeur Pierre Ingrand, responsable du Département d'Information Médicale du CHU de Poitiers pour son aide concernant les données épidémiologiques et statistiques.

À RETENIR

- Thyroïde : chez les femmes qui fument, la prévalence de l'hypothyroïdie patente est plus faible et celle de l'hyperthyroïdie patente plus élevée.

Le tabac est un facteur de risque de maladie de Basedow. Il augmente fortement le risque et la sévérité de l'ophtalmopathie basedowienne et diminue l'efficacité des traitements.

Le cancer de la thyroïde semble moins fréquent chez les fumeurs.

- Appareil digestif : le tabac est un cofacteur de risque de cirrhose alcoolique, notamment chez les buveurs excessifs et les sujets ayant une infection virale C.

Le tabac est un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire en cas d'hépatopathie chronique (cirrhose, hépatite virale B ou C).

Il accélère l'évolution de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques C et de la cirrhose biliaire primitive.

Le tabac est un facteur de risque de polypes hyperplasiques et de polypes adénomateux (ces derniers étant des lésions précancéreuses).

Le tabagisme est un facteur de risque de début précoce des cancers colorectaux dans les segments du côlon à transit lent (côlon transverse, côlon sigmoïde et rectum).

Il existe une association positive entre tabagisme et maladie de Crohn.

En revanche, il existe une association négative entre tabagisme actuel et colite ulcéreuse.

- Rein : le tabac est un facteur de risque de cancer de la vessie et du rein et de thrombose des artères rénale.

Il aggrave la néphropathie au cours du diabète de type 1 et de type 2, de l'hypertension artérielle essentielle sévère, de la néphropathie lupique, de la polykystose rénale autosomique dominante et de la néphropathie à IgA.

Le tabac favorise les rejets de greffe chez les transplantés rénaux.

- Os : le tabac, en raison de ses effets anti-œstrogéniques, diminue la densité minérale osseuse et augmente le risque de fracture dans les deux sexes.

Il existe une association positive entre tabagisme et production de facteurs rhumatoïdes.

- Une corrélation positive entre tabac et polyarthrite rhumatoïde (PR) a surtout été retrouvée au cours des PR séropositives. Dans les autres formes de PR, les résultats des études sont discordants.

Références

- 1 Utiger RD : Effects of smoking on thyroid function. *Eur J Endocrinol* 1998 ; 138 : 368-9.
- 2 Bertelsen JB, Hagedüs L : Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994 ; 4 : 327-31.
- 3 Bertelsen JB, Hagedüs L : Cigarette smoking and the thyroid gland. *Ugeskr Laeger* 1995 ; 157 : 4019-22.
- 4 Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E : Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 133 : 507-12.
- 5 Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T : Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 439-43.
- 6 Vejbjerg P, Knudse, N, Perrild H, Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, Ovesen L, Jorgensen T : The impact of smoking on thyroid volume and function in relation to a shift towards iodine sufficiency. *Eur J Epidemiol* 2008 ; 23 : 423-9.
- 7 Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A : More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989 ; 12 : 733-7.
- 8 Prummel MF, Wiersinga WM : Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993 ; 269 : 479-82.
- 9 Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T : High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002 ; 175 : 571-6.
- 10 Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW : Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 6077-86.
- 11 Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ : Tobacco smoking and thyroid function : a population-based study. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1428-32.
- 12 McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyne J, Perkins SL : The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; Apr 18 [Epub ahead of print].
- 13 Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ : Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 964-9.

- 14 Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M : Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992 ; 127 : 520-5.
- 15 Pontikides N, Krassas GE : Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones (Athens)* 2002 ; 1 : 91-8.
- 16 Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD : Smoking and other lifestyle factors of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1606-11.
- 17 Winsa B, Mandahl A, Karisson FA : Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 ; 128 : 156-60.
- 18 Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP : Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990 ; 335 : 1261-3.
- 19 Hägg E, Asplund K : Is endocrine ophthalmopathy related to smoking ? *Br Med J* 1987 ; 295 : 634-5.
- 20 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A : Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 73-8.
- 21 Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C : Management of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Rev* 2000 ; 21 : 168-99.
- 22 Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D : Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy : a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 59-64.
- 23 Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R : Cigarette smoking and thyroid eye disease : a systematic review. *Eye* 2007 ; 21 : 1135-45.
- 24 Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A : Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Int Med* 1998 ; 129 : 632-5.
- 25 Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergström R, Grmelius L, Stalsberg H, Carlsen E, Baron JA, Persson I, Ekblom A : Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 ; 5 : 425-31.
- 26 Carlsen E, Baron JA, Persson I, Ekblom A : Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 ; 5 : 425-31.
- 27 Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR : Risk of papillary thyroid cancer in women in relation to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 49-54.
- 28 Picchi P, Faloci C, Salabé GB : Reproductive history, contraceptives and cigarette smoke as risk factors for cancer of the thyroid in women. Case-control study. *Minerva Endocrinol* 2001 ; 26 : 53-7.
- 29 Zivaljevic V, Vlajinac H, Marinkovic J, Paunovic I, Diklic A, Dzodic R : Cigarette smoking as a risk factor for cancer of the thyroid in women. *Tumori* 2004 ; 90 : 273-5.
- 30 Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guénel P : Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166 : 1140-9.
- 31 Bufalo NE, Leite JL, Guillhen AC, Morari EC, Granja F, Assumpcao LV, Ward LS : Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. *Endocr Relat Cancer* 2006 ; 13 : 1185-93.
- 32 Navarro Silvera SA, Miller AB, Rohan TE : Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005 ; 116 : 433-8.
- 33 Metsios GS, Flouris AD, Jamurtas AZ, Carrillo AE, Kouretas D, Germentis AE, Gourgoulis K, Kiriopoulos T, Tzatzarakis MN, Tsatsakis AM, Koutedakis Y : A brief exposure to moderate passive smoke increases metabolism and thyroid hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 208-11.
- 34 Gasparoni A, Autelli M, Ravigni-Probizer MF, Bartoli A, Regazzi-Bonora M, Chirico G, Rondini G : Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *Eur J Endocrinol* 1998 ; 138 : 379-82.
- 35 Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A : A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 1424-33.
- 36 Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibanez M, de la Hera MG, Moreno-Osset E ; PANESOEES Stydy Group : Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 221.
- 37 Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S, Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan : Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006 ; 36 : 800-7.
- 38 Sung NY, Choi KS, Park EC, Park K, Lee SY, Lee AK, Choi IJ, Jung KW, Won YJ, Shin HR : Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer* 2007 ; 97 : 700-4.
- 39 Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K : Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 667-75.
- 40 Novis BH, Marks IN, Bank S, Sloan AW : The relation between gastric acid secretion and body habitus, blood groups, smoking, and the subsequent development of dyspepsia and duodenal ulcer. *Gut* 1973 ; 14 : 107-12.
- 41 Ashley MJ : Smoking and diseases of the gastrointestinal system: an epidemiological review with special reference to sex differences. *Can J Gastroenterol* 1997 ; 11 : 345-52.
- 42 Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Remington PL : Smoking and the risk of peptic ulcer disease among women in the United States. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 1437-41.
- 43 Stanciu C, Bennett JR : Smoking and gastro-oesophageal reflux. *Br Med J* 1972 ; 3 : 793-5.
- 44 Mohammed I, Nightingale P, Trudgill NJ : Risk factors for gastro-oesophageal reflux disease symptoms: a community study *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 821-7.
- 45 Nocon M, Labenz J, Willich SN : Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 169-74.
- 46 Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W : Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 87-95.
- 47 Silverman DT : Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001 ; 21 : 7-25.
- 48 Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP : Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol* 2001 ; 11 : 28-37.
- 49 Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou TH, Lenzi R, Jiao L, Li D : Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2696-707.
- 50 Alguacil J, Silverman DT : Smokeless and other noncigarette tobacco use and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 ; 13 : 55-8.
- 51 Luo J, Ye W, Zendehdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P, Nyren O : Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the

- mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007 ; 369 : 2015-20.
- 52 Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, Wu MH, Chen CJ : Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003 ; 157 : 674-82.
- 53 Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM : Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1851-6.
- 54 Fujita Y, Shibata A, Ogimoto I, Kurozawa Y, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, Iwai N, Sakata R, Ichikawa S, Tamakoshi A : The effect of interaction between hepatitis C virus and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 737-9.
- 55 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crotto M, Talamini R : Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 : 683-9.
- 56 Zhu K, Moriarty C, Caplan LS, Levine RS : Cigarette smoking and primary liver cancer: a population-based case-control study in US men. *Cancer Causes Control* 2007 ; 18 : 315-21.
- 57 Hara M, Tanaka K, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S : Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 93-7.
- 58 Yagyu K, Kikuchi S, Obata Y, Lin Y, Ishibashi T, Kurosawa M, Inaba Y, tamakoshi A ; JACC Study Group : Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: a prospective cohort study in Japan. *Int J Cancer* 2008 ; 122 : 924-9.
- 59 Klatsky AL, Armstrong MA : Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992 ; 136 : 1248-57.
- 60 Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'amicis A, Arico S, di Orio F : The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994 ; 10 : 657-64.
- 61 Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlowsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003 ; 52 : 126-9.
- 62 Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, Valla DC, Degos F : Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001 ; 34 : 121-5.
- 63 Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ : Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1564-71.
- 64 Terry MB, Neugut AI : Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147 : 903-10.
- 65 Paskett ED, Reeves KW, Pineau B, Albert PS, Caan B, Hasson M, Iber F, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Slattery ML, Weissfeld J, Kahlel, Schatzkin A, Lanza E ; Polyp Prevention Trial Study Group : The association between cigarette smoking and colorectal polyp recurrence (United States). *Cancer Causes Control* 2005 ; 16 : 1021-33.
- 66 Ji BT, Weissfeld JL, Chow WH, Huang WY, Schoen RE, Hayes RB : Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 : 897-901.
- 67 Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Shyr Y, Smalley WE, Zheng W : Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 1050-8.
- 68 Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB : Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 388-95.
- 69 D'Avanzo B, La Vecchia, Franceschi S, Gallotti L, Talamini R : Cigarette smoking and colorectal cancer: a study of 1,584 cases and 2,879 controls. *Prev Med* 1995 ; 24 : 571-9.
- 70 Tsong WH, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Sun CL, Yu MC : Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 821-7.
- 71 Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, Tsugane S ; Japan Public Health Center-based Prospective Study group : Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 ; 12 : 1492-500.
- 72 Lüchtenborg M, White KK, Wilkens L, Kolonel LN, Le Marchand L : Smoking and colorectal cancer: different effects by type of cigarettes? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 ; 16 : 1341-7.
- 73 Akhter M, Nishino Y, Nakaya N, Kurashima K, Sato Y, Kuriyama S, Tsubono Y, Tsuji I : Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer among men: a prospective study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007 ; 16 : 102-7.
- 74 Buc E, Kwiatkowski F, Alves A, Panis Y, Mantion G, Slim K : Tobacco smoking: a factor of early onset of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006 ; 49 : 1893-6.
- 75 Birrenbach T, Böcker U : Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 848-59.
- 76 Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S : Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 1462-71.
- 77 McGilligan VE, Wallace JM, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR : Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 108-15.
- 78 McDonnell WM, Owyang C : Effects of smoking on interdigestive gastrointestinal motility. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 2608-13.
- 79 Miller G, Palmer KR, Smith B, Ferrington C, Merrick MV : Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut* 1989 ; 30 : 50-3.
- 80 Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R : Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy nonsmoking volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 1998 ; 10 : 263-70.
- 81 Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P : Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000 ; 86 : 289-94.
- 82 Alberg AJ, Kouzis A, Genkinger JM, Gallicchio L, Burke AE, Hoffman SC, Diener-West M, Helzlsouer KJ, Comstock GW : A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 660-6.
- 83 Stroe SA, Montie JE : The causal role of cigarette smoking in bladder cancer initiation and progression, and the role of urologists in smoking cessation. *J Urol* 2008 ; 180 : 31-7.
- 84 Ergun I, Keven K, Canbakan B, Ekmekci Y, Sezgin B, Nergizoglu G, Ates K, Karatan O : Acute renal infarction in a heavy smoker. *Int Urol Nephrol* 2007 ; 39 : 951-4.
- 85 La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S : Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 5231-3.

- 86** Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK : Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ; 7 : 429-33.
- 87** Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF Jr. : Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 424-30.
- 88** Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P : Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005 ; 114 : 101-8.
- 89** Hu J, Ugnat AM ; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 770-8.
- 90** Christiansen JS : Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978 ; 1 : 146-9.
- 91** Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T : Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand* 1984 ; 215 : 63-8.
- 92** Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M : Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 500-2.
- 93** Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, Hamman RE : Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991 ; 265 : 614-7.
- 94** Couper JJ, Staples AJ, Cocciolone R, Nairn J, Bradcock N, Henning P : Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1994 ; 11 : 666-9.
- 95** Sawicki PT, Didjurgait U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M : Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 126-31.
- 96** Mackin P, Macleod JM, New JP, Marshall SM : Renal function in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 249-51.
- 97** Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS : A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001 ; 50 : 2842-9.
- 98** Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH : Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 911-6.
- 99** de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, Steffes MW, Weiss NS, Brunzell JD ; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group : Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 235-43.
- 100** Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, Lukken N, Schrier RW : Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 836-44.
- 101** Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E : Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 2627-35.
- 102** Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, Dangelo A, Fedele D, Favaro S : Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2001 ; 14 : 337-42.
- 103** Chuahirun T, Wesson DE : Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 376-82.
- 104** Keeton GR, Smit RZ, Bryer A : Renal outcome of type 2 diabetes in South Africa—a 12-year follow-up study. *S Afr Med J* 2004 ; 94 : 771-5.
- 105** Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, Seipel T, Khanna A, Harrist RB, Wesson DE : Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2004 ; 327 : 57-67.
- 106** Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J : Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1097-102.
- 107** Rossing K, Christtensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH : Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1596-605.
- 108** Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG ; DEMAND investigators : Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 2057-63.
- 109** Marre M, Lièvre M, Vasmant D, Gallois Y, Hadjadj S, Reglier JC, Chatellier G, Mann J, Viberti GC, Passa : Determinants of elevated urinary albumin in the 4,937 type 2 diabetic subjects recruited for the DIABHYCAR Study in Western Europe and North Africa. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : B40-8.
- 110** Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P : Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2414-9.
- 111** Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Simoni J, Rajab H, Wesson DE : Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008 ; 335 : 284-91.
- 112** Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, Gesualdo L : Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 2008 ; 21 : 180-9.
- 113** Biesenbach G, Zazgornik J : Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 625-8.
- 114** Orth SR, Stöckmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Krusser W, Piccoli G, Rambašek M, Roccatello D, Schäfer K, Sieberth HG, Wanner C, Watschinger B, Zucchelli P : Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 926-31.
- 115** Orth SR, Ogata H, Ritz E. Smoking and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1509-11.
- 116** Regalado M, Yang S, Wesson DE : Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 687-94.
- 117** Ward MM, Studenski S : Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 2082-8.
- 118** Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA : Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1178-85.
- 119** Donaghy M, Rees AJ : Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983 ; 2 : 1390-3.
- 120** Kasiske BL, Klinger D : Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 753-9.
- 121** Zitt N, Kollerits B, Neyer U, Mark W, Heining D, Mayer G, Kronenberg F, Lhotta K : Cigarette smoking and chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 3034-9.
- 122** Orth SR, Hallan SI : Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients - absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 226-36.
- 123** Orth SR : Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : S58-63.

- 124** Jaimes EA, Tian RX, Raji L : Nicotine : the link between cigarette smoking and the progression of renal injury ? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 ; 292 : H76-82.
- 125** Esmatjes E, Flores L, Lario S, Clària J, Cases A, Inigo P, Campistol JM : Smoking increases serum levels of transforming growth factor-beta in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1915-6.
- 126** Satarug S, Moore MR : Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 1099-103.
- 127** Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnon M, Poujeol P : Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005 ; 99 : 105-10.
- 128** Jensen J, Christiansen C, Rodbro P : Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 973-5.
- 129** Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T : Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health* 1993 ; 83 : 1265-70.
- 130** Hopper JL, Seeman E : The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 387-92.
- 131** Law MR, Hackshaw AK : A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997 ; 315 : 841-6.
- 132** Krall EA, Dawson-Hughes B : Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 215-20.
- 133** Gerdhem P, Obrant KJ : Effects of cigarette-smoking on bone mass as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound. *Osteoporos Int* 2002 ; 13 : 932-6.
- 134** Ward KD, Klesges RC : A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001 ; 68 : 259-70.
- 135** Seeman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL : Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983 ; 75 : 977-83.
- 136** Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Jodar E, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J : Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int* 1997 ; 60 : 496-500.
- 137** Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD : Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 666-74.
- 138** Jones G, Riley M, Dwyer T : Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 146-51.
- 139** Benson BW, Shulman JD : Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res* 2005 ; 7 : 719-24.
- 140** Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA : Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999 ; 106 : 311-4.
- 141** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Jujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A : Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 155-62.
- 142** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E : FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008 ; 19 : 385-97.
- 143** Blum M, Harris SS, Must A, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B : Household tobacco smoke exposure is negatively associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int* 2002 ; 13 : 663-8.
- 144** Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H : Does smoking stimulate rheumatoid factor production in non-rheumatic individuals? *APMIS* 1998 ; 106 : 970-4.
- 145** Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH : Cigarette smoking and rheumatoid arthritis *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 31 : 146-59.
- 146** Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, Aho K : Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *1990 Ann Rheum Dis* ; 49 : 753-6.
- 147** Hernandez Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Roberts WN, Hennekens CH, Speizer FE : Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1990 ; 1 : 285-91.
- 148** Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A : Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 980-2.
- 149** Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG : Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med* 2002 ; 112 : 465-71.
- 150** Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW : Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006 ; 119 : 503. e1-9.
- 151** Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group : Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 835-41.
- 152** Krishnan E, Sokka T, Hannonen P : Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003 ; 5 : R158-62.
- 153** Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ : Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 732-5.
- 154** Jaakkola JJ, Gissler M : Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005 ; 34 : 664-71.
- 155** Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA : Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 : 861-6.
- 156** Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA : Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 463-9.
- 157** Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V, Vikingsson A, Brekkan A, Valdimarsson H : Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 1202-5.
- 158** Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, Holers VM, Parrish L, van der Heijde D, van Everdingen M, Alarcon GS, Conn DL, Jonas B, Callahan LF, Smith EA, Gilkeson G, Howard G, Moreland LW, Bridges SL Jr : Cigarette smoking, disease severity, and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan 15. [Epub ahead of print].
- 159** Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ, Scott DG, Symmons DP : The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 323-30.
- 160** Nyhäll-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C ; BAR-FOT study group : Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 601-6.
- 161** Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, Aho K : Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 753-6.
- 162** Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, Sigurdardottir SL, Valdimarsson H, Vikingsson A : The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor

seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006 ; 45 : 734-40.

- 163** Costenbader KH, Chang SC, De Vivo I, Plenge R, Karlson EW : Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther* 2008 ; 10 : R52.
- 164** Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, Lasbleiz S, Bardin T, Dieudé P, Prum B, Cornélis F, Petit-Teixeira E : Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 466-70.
- 165** Perriot J : La conduite de l'aide au sevrage tabagique. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 3S85-3S105.