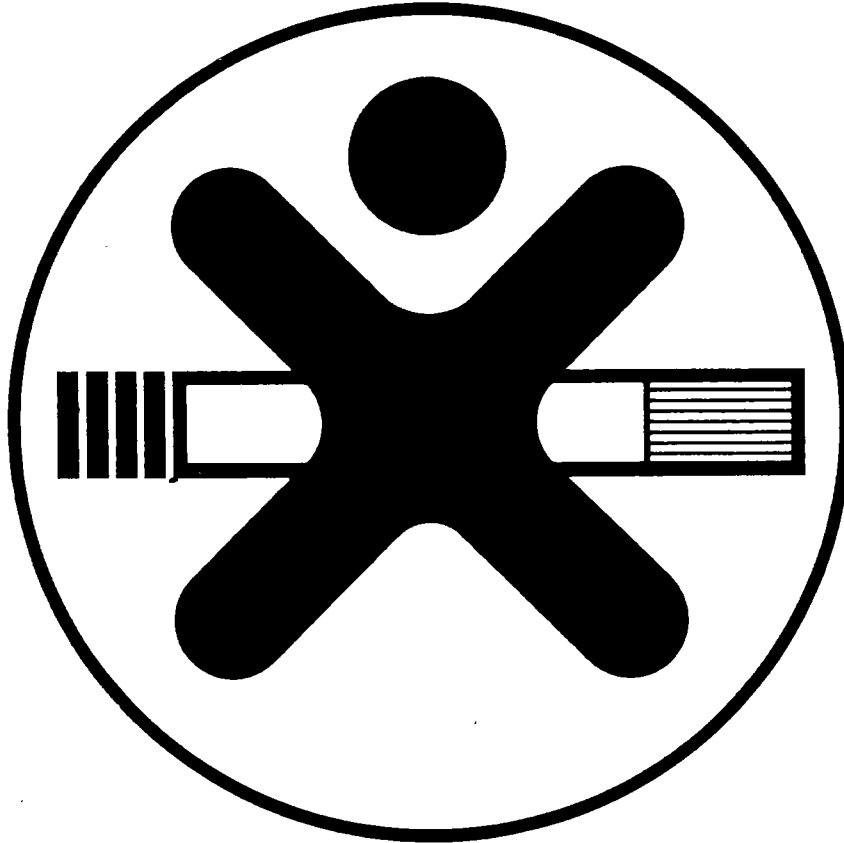


Le tabac ou la santé

Avertissement : Le tabac provoque le cancer
et d'autres maladies mortelles



Europe sans tabac : 4

Cette brochure fait partie d'une série qui a été préparée pour soutenir le Plan d'action antitabac adopté par le Comité régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé en septembre 1987, ainsi que le programme *L'Europe contre le cancer* de la Communauté européenne.

Elle a été produite en commun par le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, le Centre international de recherche sur le cancer et la Commission des Communautés européennes.

Rédaction E. Heseltine, Consultant, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France;
E. Riboli, Service de l'épidémiologie analytique, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France; et
L. Shuker et J. Wilbourn, Service de l'identification et de l'évaluation des cancérogènes, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France.

Coordination
de la collection Patti White

Les vues exprimées sont celles des auteurs et ne correspondent pas nécessairement aux décisions ou aux politiques adoptées par les coproducteurs.

Les demandes de reproduction ou de traduction de ce texte doivent être adressées au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe (Bureau de l'information), 8 Scherfigsvej, DK-2100 Copenhague Ø, Danemark.

SOMMAIRE

	<i>Page</i>
<i>Sources</i>	v
1. Produits tabagiques	1
Production et usage	1
Composants de la fumée de tabac	7
Composants du tabac sans fumée	10
Méthodes d'analyse de la fumée de tabac	11
2. L'usage du tabac et le cancer chez l'homme	13
Tabagisme et cancer	13
Inhalation involontaire de fumée de tabac et cancer	26
3. Usage de la cigarette et maladies cardio-vasculaires	31
Etudes mondiales représentatives sur les maladies cardio-vasculaires	31
Influence des interactions avec d'autres facteurs pouvant agir sur la morbidité cardio-vasculaire	34
Inhalation passive de fumée et maladies cardio-vasculaires	37
Relation entre le renoncement au tabac et la morbidité cardio-vasculaire	37
4. L'usage du tabac et les maladies pulmonaires autres que le cancer	39
5. Effets de l'usage de la cigarette sur le fœtus	43
6. Effets du tabac sur les chromosomes	45
7. Etudes expérimentales	47
Etudes sur des animaux d'expérience	47
Effets génétiques et apparentés	49
Annexe 1 Exemples d'agents biologiquement actifs présents dans le courant central de la fumée de cigarette	51
Annexe 2 Substances chimiques associées au cancer présentes dans la fumée de tabac	53
Annexe 3 Substances chimiques présentes dans le tabac traité qui sont associées au cancer	55



Sources

La présente brochure s'est beaucoup inspirée des sources suivantes, qui y sont citées et paraphrasées librement.

Doll, R. Tobacco : an overview of health effects. *In* : Zaridze, D. et Peto, R., ed. *Tobacco. A major international health hazard*. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986 (IARC Scientific Publications, N°74), pp. 11-22.

Hoffmann, D. et Wynder, E.L. Chemical constituents and bioactivity of tobacco smoke. *In* : Zaridze, D. et Peto, R., ed. *Tobacco. A major international health hazard*. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986 (IARC Scientific Publications, N°74), pp. 145-165.

Murphy, J.F. The effects of maternal smoking on the unborn child. *In* : Studd, J., ed. *Progress in obstetrics and gynaecology*, Edimbourg, Churchill Livingstone, 1984, pp. 36-51.

O'Neill, I.K. et al., ed. Environmental carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, Vol.9. *In* : *Passive smoking*. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1987 (IARC Scientific Publications, N°81).

Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1987 (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Supplement 7).

Paffenbarger, R.S. Jr et al. Cigarette smoking and cardiovascular diseases. *In* : Zaridze, D. et Peto, R., ed. *Tobacco. A major international health hazard*. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986 (IARC Scientific Publications, N°74), pp. 45-60.

Peach, H. Smoking and respiratory disease excluding lung cancer. *In* : Zaridze, D. et Peto, R., ed. *Tobacco. A major international health hazard*. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986 (IARC Scientific Publications, N°74), pp. 61-72.

Saracci, R. et Riboli, E. Passive smoking and lung cancer: current evidence and ongoing studies at the International Agency for Research on Cancer. *Mutation research* (sous presse).

Sasco, A.J. *Rapport préliminaire sur la législation en vigueur pour l'étiquetage des produits du tabac et la limite en goudrons des cigarettes dans les pays de la Communauté économique européenne.* Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1987.

Stellman, S.D. Influence of cigarette yield on risk of coronary heart disease and chronic obstructive lung disease. *In* : Zaridze, D. et Peto, R., ed. *Tobacco. A major international health hazard.* Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986 (IARC Scientific Publications, N°74), pp. 237-249.

Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1985 (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 37).

Tobacco smoking. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 1986 (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 38).

Wald, N. et al. *UK smoking statistics.* Oxford, Oxford University Press (sous presse).

Produits tabagiques

Le tabac est utilisé sous des formes diverses depuis des siècles, voire des millénaires. Depuis que des explorateurs européens l'ont découvert en Amérique, il a joué un rôle important dans l'économie agricole comme dans le commerce international. La culture commerciale du tabac a commencé en Virginie au début du dix-septième siècle et, durant toute la période coloniale, les colonies anglo-américaines ont alimenté en tabac un marché dont l'importance s'est accrue rapidement. Depuis le début du vingtième siècle, le tabac est surtout consommé dans les pays occidentaux sous forme de cigarettes. Cependant, l'inquiétude toujours plus grande suscitée par la nocivité du tabac s'est accompagnée d'une augmentation substantielle de la consommation des produits tabagiques dits «sans fumée».

Production et usage

Tabac à fumer

Les autochtones de l'Amérique du Nord furent les premiers hommes à fumer le tabac, mais l'habitude de fumer se répandit à travers le monde après que le tabac eut été importé en Europe au milieu du seizième siècle, et surtout après 1918, date à laquelle l'industrie de la cigarette prit son essor.

Au début des années 80, plus de 4 millions d'hectares de terre dans le monde étaient affectés à la culture du tabac, avec une production totale qui, en 1982, dépassait 6,5 millions de tonnes. En 1982 également, la culture du tabac en Europe occupait 510 046 hectares et la production atteignait 760 086 tonnes. La quantité de tabac non manufacturé entrant dans le commerce international s'élevait alors à environ 1,5 million de tonnes par an.

Dans les pays développés, le tabac est surtout consommé sous forme de cigarettes, même si les cigares et la pipe sont aujourd'hui de plus en plus populaires auprès des jeunes fumeurs. Les cigarettes sont fabriquées avec des tabacs finement coupés contenant des proportions variables de diverses qualités de tabac originaire de Virginie et d'autres lieux. En Europe du Nord, les consommateurs

préfèrent les cigarettes qui ne contiennent que du tabac de Virginie tandis qu'en France et dans l'Europe du Sud la préférence est accordée aux cigarettes contenant des tabacs bruns, ayant subi un traitement à l'air.

La présentation des cigarettes a subi des modifications importantes au cours des dernières décennies, surtout pour satisfaire à la demande d'un produit contenant une moindre teneur en certains composants de la fumée (en particulier les matières en suspension et la nicotine), ceci parce que la nocivité du tabac pour la santé suscitait de plus en plus d'inquiétude. Ces modifications ont porté principalement sur le choix des mélanges de tabac, la longueur et le module des cigarettes, l'usage des filtres, l'emploi de feuilles de tabac reconstituées et de tabac expansé, ainsi que sur le recours à des techniques de ventilation.

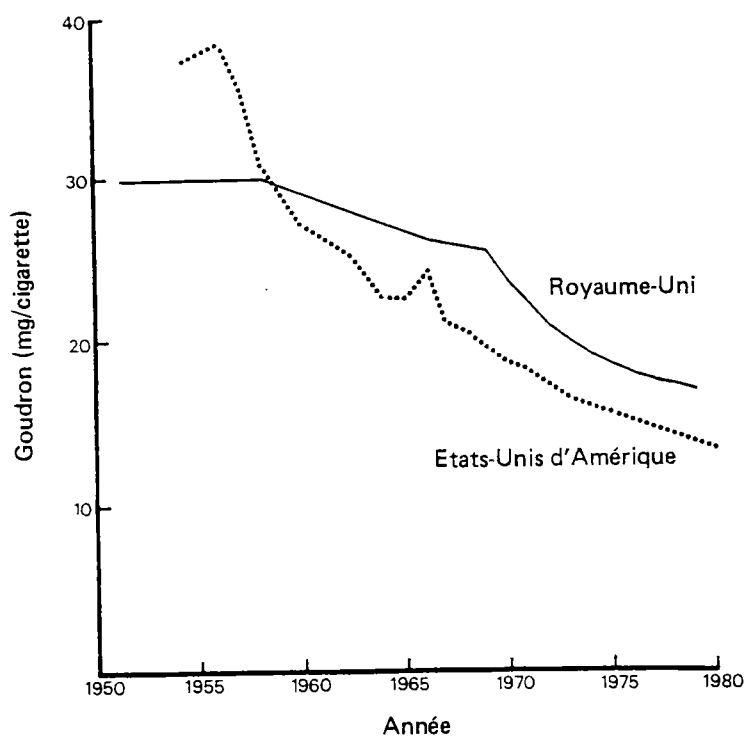
Les méthodes normalisées de laboratoire qui servent à déterminer l'apport de matières en suspension («goudron», tel que ce terme est défini ci-dessous, p. 7, et nicotine) ne peuvent pas fournir une image fidèle de la façon dont fument les êtres humains, et par conséquent des doses effectivement reçues par l'organisme humain. Quoi qu'il en soit, c'est en modifiant la conception des bouts filtres que l'on a pu obtenir les réductions les plus importantes lors des mesures de l'apport en goudron. Les cigarettes à bout filtre ont beaucoup gagné en popularité à partir du début des années 50, après qu'eurent été publiées plusieurs études démontrant l'existence d'un lien de causalité entre l'usage du tabac et le cancer du poumon. En 1982, les cigarettes filtre représentaient 90% ou plus du total des cigarettes vendues dans de nombreux pays. En Europe, des exceptions à cette tendance s'observent en URSS, où les cigarettes à bout filtre ne représentent que 30% des ventes, en Pologne où cette proportion est de 45%, en France où elle est de 47% et aux Pays-Bas où elle est de 67%. Les cigarettes à filtre ont une teneur en matières sèches en suspension nettement moindre que les cigarettes sans filtre, mais leur apport en oxyde de carbone peut être plus élevé.

Avant que l'usage des bouts filtres se généralise, l'apport en goudron dépassait le plus souvent 30 mg par cigarette dans de nombreux pays. Même dans les pays où aucun effort n'a encore été systématiquement déployé pour diminuer l'apport en goudron, les valeurs les plus courantes aujourd'hui sont de l'ordre de 20 à 30 mg par cigarette. En revanche, dans les pays où l'on a volontairement cherché à réaliser des réductions importantes, l'apport moyen de goudron est très souvent tombé au-dessous de 15 mg.

La figure 1 illustre la diminution des teneurs en goudron et en nicotine qui a été réalisée grâce aux modifications techniques apportées à la fabrication des cigarettes en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis d'Amérique entre 1950 et 1980.

Les apports en goudron et en nicotine des cigarettes commerciales n'en varient pas moins considérablement à travers le monde. En 1983, des cigarettes dont l'apport en goudron dépassait 30 mg étaient vendues dans de nombreux pays, par exemple en Afrique du Sud, en Autriche, en Chine, en Ecosse, en France, à Hong Kong, en Inde, en Indonésie, en Italie, au Kenya, aux Philippines et en URSS.

Fig. 1. Apport en goudron des cigarettes fabriquées au Royaume-Uni et aux États-Unis d'Amérique, par année de fabrication (valeurs pondérées selon les quantités vendues)



Source : **Wald, N. et al.** Trends in tar, nicotine, and carbon monoxide yields of UK cigarettes manufactured since 1937. *British medical journal*, **282** : 763-765 (1981); et **Norman, V.** Changes in smoke chemistry of modern day cigarettes. *Recent advances in tobacco science*, **8** : 141-177 (1982).

En 1987, les pays de la Communauté européenne appliquaient en ce qui concerne la teneur en goudron les quelques règles suivantes :

- *Allemagne, République fédérale d'* : la teneur en goudron se situe entre 6 et 14 mg (minimum = 2 mg);
- *Belgique* : la teneur en goudron et en nicotine doit être indiquée sur les paquets;
- *Danemark* : les cigarettes doivent être classées en *légères, fortes* et *très fortes* (> 20 mg); pour cette dernière catégorie, la teneur en goudron devait être réduite de 10% à partir de septembre 1986, et diminuer encore régulièrement par la suite pendant plusieurs années;
- *Espagne* : de nouvelles marques ayant une teneur > 24 mg ne peuvent pas être mises en vente;
- *France* : la teneur en goudron et en nicotine doit être indiquée sur les paquets; la teneur moyenne en goudron est de 18 mg, avec un minimum de 3,5 à 8 mg pour les cigarettes «ultra-légères» et une teneur > 40 mg pour les cigarettes à papier maïs;
- *Grèce* : pas de législation; la teneur moyenne en goudron est de 18-20 mg;
- *Irlande* : il est proposé d'arriver à 0 mg; on vise à éviter de classer les cigarettes d'après la teneur en goudron;
- *Italie* : il était proposé d'arriver à une limite maximale de 15 mg en 1987;
- *Luxembourg* : aucune législation;
- *Pays-Bas* : aucune législation;
- *Portugal* : la teneur en goudron doit être indiquée sur le paquet; on se propose de ne pas dépasser 15-20 mg;
- *Royaume-Uni* : aucune législation, mais un accord a été passé avec les fabricants pour atteindre une teneur moyenne de 13 mg à la fin de 1987; aucune publicité n'est autorisée pour les cigarettes dont la teneur dépasse 18 mg.

D'après les estimations de la consommation mondiale de tabac, celle-ci a augmenté dans la plupart des pays entre 1920 et 1960, cette croissance ayant parfois été interrompue par des événements exceptionnels comme la guerre, la crise financière et certains rapports publiés par des autorités sanitaires, en particulier ceux du *Surgeon General* des Etats-Unis d'Amérique et du *Royal*

College of Physicians du Royaume-Uni. Dans certains pays comme les Etats-Unis d'Amérique, la Finlande et le Royaume-Uni, la consommation de cigarettes par habitant a diminué au cours des dernières années. En général, les fumeurs représentent entre un tiers et la moitié de la population masculine d'un pays, avec quelques exceptions dont le Japon qui, parmi les pays développés, compte une proportion de fumeurs encore plus élevée. On compte qu'une femme sur trois fume dans la plupart des pays. Parmi les adolescents, groupe de population dont l'importance est considérable en santé publique puisqu'il fournit des indications sur les tendances de l'avenir, les taux de fumeurs sont extrêmement difficiles à déterminer avec précision. Comme l'habitude de fumer se contracte habituellement pendant l'adolescence, on peut penser que la proportion de fumeurs chez les jeunes gens de 17 à 19 ans est à peu près égale, sinon supérieure, à celle qui s'observe parmi les adultes.

Tabac sans fumée

Confrontés à la menace d'une diminution de la vente des cigarettes, due elle-même à une conscience généralisée des risques pour la santé encourus par les fumeurs et même par les personnes qui inhalent passivement la fumée du tabac, les fabricants de tabac ont manifesté un regain d'intérêt pour les produits tabagiques dits «sans fumée».

Le tabac sans fumée se consomme surtout par la bouche, mais parfois aussi par le nez. En Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, il s'agit surtout de tabac à chiquer et à priser. Il est parfois difficile de distinguer entre ces deux catégories de produits car, suivant la définition qu'en donne la législation nationale, elles peuvent se chevaucher considérablement. Aux Etats-Unis, par exemple, certains types de tabac sans fumée à coupe fine qui, avant 1981, étaient classés comme tabac à chiquer (*chewing tobacco*) entrent maintenant dans la catégorie du «tabac à priser humide à coupe fine» (*moist/fined-cut snuff*).

Le tabac à chiquer peut être soit mastiqué, ce qui est la pratique la plus courante, soit maintenu sous forme de chique pendant une durée variable entre la paroi interne de la lèvre et la gencive. La plupart du tabac à priser fabriqué aujourd'hui a un taux d'humidité relativement élevé et il est finement coupé plutôt que réduit en poudre. Comme le tabac à chiquer, il se consomme par la bouche, où on le maintient entre l'intérieur de la lèvre et la gencive. Même s'il se présente sous forme sèche et pulvérulente, le tabac à priser se consomme surtout par la bouche, bien qu'une certaine proportion de consommateurs continuent à priser par le nez.

D'après une estimation qui remonte à 1978, la Suède comptait alors quelque 700.000 à 800.000 utilisateurs de tabac à priser, presque tous des hommes, ce qui représente 17% de la population; dans les écoles suédoises, 11 à 15% des garçons âgés de 13 à 16 ans prisait régulièrement le tabac. La consommation de tabac à priser par voie orale est également répandue au Danemark. Pour l'ensemble du monde, les estimations du nombre d'utilisateurs de tabac sans fumée varie de 7 à 22 millions de personnes.

Récemment, des produits du genre *Skoal Bandits* ont fait leur apparition sur le marché. Ces mélanges de tabac humide et finement coupé sont placés dans des emballages qui ressemblent aux sachets de thé et ils se vendent avec des concentrations variables de nicotine, allant de la qualité légère à la qualité forte, avec un choix entre divers types d'arômes. Leur emballage, comme leur appellation commerciale et la publicité qui les entoure, s'adresse de toute évidence aux jeunes gens du sexe masculin, même si les fabricants se défendent d'une telle intention. Les annonces publicitaires, très agressives, associent leur emploi à certaines personnalités du sport, laissant entendre par là que ces produits ne menacent en rien la santé et peuvent remplacer favorablement la cigarette dans les lieux où il est interdit de fumer.

L'usage du tabac à chiquer fait l'objet de campagnes promotionnelles où l'industrie du tabac le présente comme une activité récréative, organisant des concours de crachats, imprimant des maillots ou fondant des clubs. La publicité utilise l'image de masculinité du cow-boy, associant la chique de tabac aux vêtements du Farwest. Des échantillons de tabac à chiquer sont distribués gratuitement dans les lycées et des réclames montrent des stars célèbres célébrant les vertus de la chique de tabac.

La consommation de tabac à sucer a augmenté rapidement parmi la jeunesse des Etats-Unis, en particulier dans le sud où l'on estime que jusqu'à 17% des garçons de 11 à 15 ans utilisent régulièrement ce produit tabagique. Quelques pays interdisent l'importation de ces produits, par exemple Hong Kong où la vente en est interdite.

Dans la plupart des pays, la définition que la loi donne des produits tabagiques est assez souple pour pouvoir s'appliquer à n'importe quel produit préparé, au moins en partie, à partir de *Nicotiana tabacum L.* Parmi les pays membres de la Communauté économique européenne, seule l'Irlande a prononcé une interdiction de la vente de tabac à sucer.

Composants de la fumée de tabac

En brûlant, les produits tabagiques produisent un courant de fumée central et un courant latéral. Le courant central provient du cône de combustion et des zones qui deviennent incandescentes lorsque le fumeur tire une bouffée; il chemine à travers la colonne de tabac et ressort à l'extrémité qui se trouve du côté de la bouche. Le courant de fumée latéral se forme entre deux bouffées et se dégage dans l'air libre pendant que le tabac se consume.

Le fumée de tabac contient plus de 3900 constituants chimiques. On trouvera dans l'Annexe 1 une liste de composants appartenant à diverses classes chimiques qui ont été identifiés dans la fumée de tabac et étudiés au laboratoire du point de vue de leur toxicité, notamment de leur pouvoir cancérigène, et dont les concentrations peuvent varier de l'ordre de quelques nanogrammes à plusieurs milligrammes par cigarette. La cancérigénicité d'un grand nombre de ces composants a été soumise à des évaluations par des groupes de travail du CIRC (Annexe 2).

Les principaux effets toxiques du tabagisme, autres que le cancer, sont provoqués par la présence dans la fumée de tabac d'oxyde de carbone, d'oxydes d'azote, d'ammoniac, de cyanure d'hydrogène et d'acroléine.

La plupart des agents mutagènes et cancérigènes sont présents dans la matière en suspension. Le goudron lui-même n'est pas un agent spécifique, mais il correspond à la partie de la fumée de cigarette qui est retenue sur un filtre spécial, déduction faite de l'eau et de la nicotine. Il s'agit d'un mélange complexe dans lequel entrent des centaines ou des milliers de substances chimiques dont beaucoup sont capables de provoquer le cancer chez les animaux de laboratoire. Quelques-unes de ces substances sont énumérées dans l'Annexe 2.

Les non-fumeurs sont exposés, lorsqu'ils inhalent involontairement de la fumée de tabac, à des effluents qui proviennent tant du courant latéral que du courant central de la fumée rejetée par les fumeurs. Bien que la fumée latérale soit fortement diluée dans l'air, alors que la fumée du courant central est inhalée pratiquement sans dilution, il a été démontré que le courant latéral contenait des quantités plus élevées de substances cancérigènes connues que la fumée du courant central. Le tableau 1 montre la distribution relative de certains composants présents dans les deux courants de fumée. Bien que les quantités figurant dans ce tableau aient été mesurées sur des cigarettes sans filtre, des teneurs comparables en goudron et en nicotine ont été observées dans le courant de fumée latéral se dégageant de cigarettes à teneur moyenne, faible et ultra faible en goudron.

Tableau 1. Distribution relative de certains composés dans les courants latéral et central de la fumée dégagée par des cigarettes sans filtre

Composés	Rapport courant latéral : courant principal
<i>Phase gazeuse</i>	
Acétone	2-5
Acide acétique	1,9-3,9
Acide formique	1,4-1,6
Acroléine	8-15
Ammoniac	40-170
Benzène	10
Cyanure d'hydrogène	0,1-0,25
Diméthylamine	3,7-5,1
Dioxyde de carbone	8-11
Formaldéhyde	0,1-50
Hydrazine	3,0
Méthylamine	4,2-6,4
<i>N</i> -Nitrosodiméthylamine	20-100
<i>N</i> -Nitrosophyrrolidine	6-30
Oxyde de carbone	2,5-4,7
Oxydes d'azote	4-10
Pyridine	7-20
Sulfure de carbonyle	0,03-0,13
Toluène	6-8
3-Vinylpyridine	20-40

Tableau (suite)

Composés	Rapport courant latéral : courant principal
<i>Phase particulaire</i>	
Acide benzoïque	0,67-0,95
Acide glycolique	0,6-0,95
Acide lactique	0,5-0,7
Acide succinique	0,43-0,62
4-Aminobiphényl	31
Anatabine	0,1-0,5
Aniline	30
Benz[<i>a</i>]anthracène	2,2-4
Benzo[<i>a</i>]pyrène	2,5-3,5
γ -Butyrolactone	3,6-5,0
Cadmium	3,6-7,2
Catéchol	0,6-0,9
Cholestérol	0,9
Harman	0,7-1,9
Hydroquinone	0,7-0,9
4-(Méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	1-4
2-Naphthylamine	30
Nickel	0,2-30
Nicotine	1,8-3,3
<i>N</i> -Nitrosodiéthanolamine	1,2
<i>N'</i> -Nitrosornicotine	0,5-3
Particules en suspension	1,3-1,9
Phénol	1,6-3,0
Polonium-210	1,06-3,7
Quinoline	8-11
<i>ortho</i> -Toluidine	19
Zinc	0,2-6,7

Composants du tabac sans fumée

On a pu identifier dans du tabac non consommé au moins 2500 constituants chimiques. Ce chiffre comprend, outre les composants mêmes du tabac, les substances chimiques qui ont été utilisées au cours de la culture, de la récolte et du traitement du tabac. Les catégories de composés identifiés comprennent tous les grands types de substances organiques. Quelques-uns des composés dont la présence a été signalée dans le tabac traité mais non consommé ont été évalués par des groupes de travail du CIRC (Annexe 3). Leurs concentrations varient considérablement selon le type de produit tabagique.

Les *N*-nitrosamines spécifiques du tabac — *N'*-nitrosonornicotine (*NNN*), *NNK*, *N'*-nitrosoanatabine (*NAT*) et *N*-nitrosoanabasine (*NAB*) — sont les seules substances cancérigènes connues que l'on trouve présentes à des concentrations de l'ordre du mg/kg. On a par ailleurs trouvé des teneurs de l'ordre du microgramme par kg de quelques hydrocarbures aromatiques polynucléaires et de composés métalliques cancérigènes, ainsi que de polonium-210 émetteur α .

Le tabac traité contient 27 amines volatiles, 11 amines aromatiques et plus de 50 composés *N*-hétérocycliques tels que les pyrroles, les pyrrolidines, les imidazoles, les pyridines et les pyrazines. Du point de vue de la cancérogénèse d'origine tabagique, les amines secondaires jouent un rôle particulier du fait qu'elles peuvent engendrer des *N*-nitrosamines pendant les processus de saucage, de fermentation et de vieillissement. Les composés contenant de l'azote, notamment les nitrates, les amines, les amides et les protéines, entrent pour jusqu'à 24% dans la composition des tabacs saucés et fermentés à partir desquels sont fabriqués un grand nombre de produits tabagiques sans fumée. Certains de ces composés sont des précurseurs connus des *N*-nitrosamines. De très nombreuses études ont démontré qu'au cours du vieillissement, du saucage, de la fermentation et du traitement du tabac, la nicotine et d'autres alcaloïdes engendrent des *N*-nitrosamines cancérigènes spécifiques du tabac. La concentration que ces composés atteignent dans le tabac dépasse d'au moins cent fois les concentrations trouvées jusqu'ici dans d'autres produits tels que la viande salée, le whisky ou la bière. On a calculé qu'aux Etats-Unis l'usage de la cigarette expose les fumeurs à une dose de composés *N*-nitroso qui dépasse d'au moins vingt fois l'exposition quotidienne à n'importe quelle autre substance. Etant donné cependant que la concentration relative de *NNN*, *NNK* et *NAT* est beaucoup plus élevée dans le tabac à chiquer que dans la fumée de cigarette, et puisque le chiqueur moyen consomme 10 g de tabac alors que le fumeur n'inhale que moins de 1 g de goudron, le chiquage du tabac semble être la source exogène la plus forte d'exposition aux *N*-nitrosamines.

Méthodes d'analyse de la fumée de tabac

Les méthodes biochimiques rendent possible une mesure de l'exposition à la fumée de tabac par détermination des teneurs de certains constituants de la fumée de tabac dans les liquides physiologiques (par exemple le sang et l'urine) des fumeurs actifs ou passifs. La meilleure méthode actuellement disponible pour surveiller l'inhalation passive de fumée consiste à mesurer la teneur de l'urine en cotinine, qui est le principal métabolite de la nicotine. On s'est beaucoup employé ces dernières années à normaliser les méthodes de mesure de la concentration de fumée de tabac à l'intérieur des locaux, afin d'obtenir des données précises sur les niveaux d'exposition, en particulier pour les études épidémiologiques des effets cancérigènes possibles de l'inhalation passive de fumée (voir ci-après). Toutes ces méthodes sont décrites dans le manuel publié par O'Neill *et al.*

L'usage du tabac et le cancer chez l'homme

Tabagisme et cancer

L'année 50 a vu la parution, aux Etats-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni, de cinq articles décrivant des études dans le cadre desquelles les habitudes tabagiques d'un grand nombre de malades atteints de cancer du poumon ou, dans quelques études, de cancer de la bouche, du pharynx ou du larynx ont été comparées au comportement tabagique de sujets témoins. L'une de ces études (Doll et Hill, 1950) concluait que «l'usage du tabac est un facteur, et un facteur important, de la genèse du cancer du poumon». C'est alors que s'est ouverte l'ère moderne des études sur les effets du tabagisme sur la santé.

Un moyen évident de vérifier les conclusions qui se dégagent de ces études consistait à consigner les habitudes tabagiques d'un grand nombre d'hommes et de femmes consommant des quantités différentes de tabac, et à suivre ces sujets pendant plusieurs années afin de déterminer si les habitudes consignées pouvaient servir à prédire le risque d'apparition d'une maladie. Une telle méthode, toutefois, ne se prêtait pas seulement à l'étude de la relation entre le tabagisme et le cancer du poumon, mais également de la relation entre le tabagisme et d'autres types de cancer, ainsi que de toutes les autres maladies suffisamment répandues pour qu'un nombre de cas assez importants se soient produits au cours de la période d'observation.

Il a maintenant été exécuté un grand nombre de telles études, dont huit portent sur un nombre suffisant d'individus et sur une période suffisamment longue pour que l'on puisse en tirer des informations utiles concernant une vaste gamme de maladies. Les principales caractéristiques de ces études sont résumées sur le tableau 2. Ces études, ainsi que d'autres de moindre envergure, permettent de tirer des conclusions quant au degré d'association entre le tabagisme et les cancers de diverses localisations.

Cancer du poumon

Le cancer du poumon est considéré comme la forme actuellement la plus répandue de maladie néoplasique létale, et sa courbe de fréquence continue

Tableau 2. Principales caractéristiques des grandes études de cohortes concernant la relation entre le tabagisme et le cancer

Etude	Début de l'enquête	Taille de l'échantillon initial ^a	Durée du suivi et nombre de décès	Complétude du suivi pour l'enregistrement de la mortalité
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (dans 9 Etats)	1952	204 547 hommes [187 783]	44 mois 11 870 décès	98,9%
Etude canadienne	1955-1956	207 397 sujets (âge 30 +) [92 000]	6 ans 9 491 décès d'hommes 1 794 décès de femmes	Inconnue
Etude parmi les médecins britanniques	1951	34 440 hommes (âge 20 +) 6 194 femmes (âge 20 +)	20 ans 10 072 décès 22 ans 1 094 décès	99,7% 99%
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (dans 25 Etats)	1959-1960	1 078 894 sujets Premier suivi : 440 558 hommes, 562 671 femmes Deuxième suivi : 358 422 hommes, 483 519 femmes	4,5-5 ans 26 448 décès d'hommes 16 773 décès de femmes	97,4% de femmes 97,9% d'hommes dans le premier suivi
Etude parmi les anciens combattants US	1954	293 958 hommes (âge 31-84) [248 046]	16 ans 107 563 décès	Evénements d'état civil vérifiés presque à 100%; 97,6% de certificats de décès récupérés
Etude californienne	1954-1957	68 153 hommes (âge 35-64)	5-8 ans 4 706 décès	Inconnue
Etude suédoise	1963	27 343 hommes, 27 732 femmes (âge 18-69)	10 ans 5 655 décès (2 968 autopsies)	Inconnue
Etude japonaise	1965	122 261 hommes, 142 857 femmes (âge 40 +)	16 ans 51 422 décès	Totale

^a Les chiffres mis entre crochets indiquent le nombre de sujets qui ont été suivis.

Source : CIRC (1986).

à augmenter rapidement. Trois facteurs contribuent à expliquer cette tendance. En premier lieu, et spécialement pour ce qui concerne les personnes âgées, la plus grande accessibilité aux moyens de diagnostic et les améliorations progressives apportées à l'enregistrement des causes de décès font qu'une plus grande proportion des décès par cancer du poumon sont actuellement identifiés comme tels. En second lieu, la masse totale des adultes qui, dans le monde, atteignent un âge suffisamment avancé pour se trouver exposés au risque de cancer du poumon augmente rapidement. Enfin, et c'est là le facteur le plus important, l'accroissement considérable du nombre des fumeurs de cigarette a produit, et continue de produire, une augmentation réelle et importante des taux de cancer du poumon spécifiques de l'âge. La majeure partie de cette augmentation est le résultat, apparu à retardement, du fort accroissement du nombre des fumeurs de cigarette qui s'est produit parmi les jeunes adultes au cours de la seconde moitié du présent siècle.

C'est l'usage du tabac qui provoque la plupart des cas de cancer du poumon et, parmi les populations où un usage régulier de la cigarette s'est implanté depuis plusieurs décennies, la proportion des décès par cancer du poumon imputable à l'habitude de fumer dépasse 80% (et même 90% chez les hommes). Pour certaines populations au sein desquelles l'effet du tabagisme n'a pas encore atteint son maximum — en ce qui concerne les jeunes adultes et la majeure partie de la population féminine —, la proportion peut être actuellement inférieure aux valeurs ci-dessus.

La forte proportion des cas de cancer du poumon dus au tabagisme n'empêche pas que d'autres facteurs cancérigènes puissent venir s'ajouter à la charge totale de cancérigènes reçue par l'organisme. C'est ainsi que, parmi les populations qui ont connu un développement industriel intense au cours du présent siècle, l'exposition combinée à la fumée de tabac et à des substances cancérigènes d'origine professionnelle peut avoir été la cause de 10 à 30% de tous les cas de cancer du poumon.

La relation observée entre le tabagisme et l'incidence du cancer du poumon paraît dépendre de quatre facteurs.

1. *La dose journalière de tabac.* Il ressort régulièrement des observations que, pour des sujets par ailleurs comparables qui, tous, fument la cigarette, il existe une relation directe et souvent linéaire entre la dose quotidienne de tabac consommée et le risque supplémentaire de cancer du poumon tant chez l'homme que chez la femme. Pour les hommes, cette relation ressort des résultats enregistrés lors des grandes études consignées sur le tableau 3.

Tableau 3. Relation dose-réponse entre la quantité de tabac consommée et le risque de cancer du poumon chez les hommes d'après quelques études de cohortes

Etude	Catégorie de fumeurs	Risque relatif	Taux de mortalité pour 100 000	Nombre de cas
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (9 Etats)	(Nbre de paquets/jour)	<i>a</i>	<i>a</i>	
	0	1,0	12,8	15
	0,5	7,4	95,2	24
	0,5-1	8,4	197,8	85
	1-2	17,9	229,2	90
	2	20,6	264,2	27
Etude canadienne	(Nbre de cigarettes/jour)	<i>a</i>		
	0	0	1,0	
	1-9	10,0		57
	10-20	16,4		204
	21+	17,3		63
Etude parmi les médecins britanniques	(Nbre de cigarettes/jour)	<i>a</i>		
	0	1,0	10	
	1-14	7,8	78	
	15-24	12,7	127	
	25+	25,1	251	
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (25 Etats)	(Nbre de cigarettes/jour)	<i>a</i>	<i>a</i>	
	0	1,0	12	49
	1-9	4,6	56	26
	10-19	7,5	90	82
	20-39	13,1	159	381
	40+	16,6	201	82
Etude parmi les anciens combattants US	(Nbre de cigarettes/jour)	<i>a</i>		
	0	1,0		
	1-9	3,9		
	10-20	9,6		
	21-39	16,7		
	40+	23,7		
Etude californienne	(Nbre de paquets/jour)	<i>a</i>		
	0	1,0		
	environ ½ ou moins	3,7		
	environ 1	9,1		
	environ 1 et ½ ou plus	9,6		

Tableau 3 (suite)

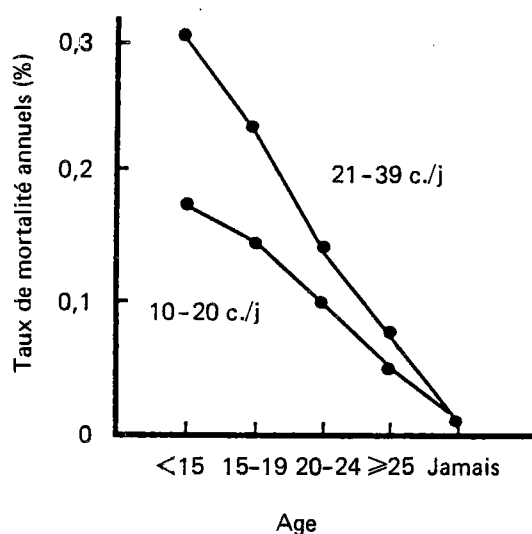
Etude	Catégorie de fumeurs	Risque relatif	Taux de mortalité pour 100 000	Nombre de cas
Etude suédoise	Non-fumeurs	1.0		7
	cigarettes seulement :			
	1-7 par jour	2.3		4
	1-15 par jour	8.8		11
	16 et plus par jour	13.9		13
	pipe seulement :			
- 6 g par jour	2.9		4	
+6 g par jour	9.1		27	
Etude japonaise	(Nbre de cigarettes/jour)	^a		
	0	1.0	23.0	80
	1-9	2.3	49.6	74
	10-19	4.0	93.2	486
	20-29	5.9	137.0	464
	30-39	6.1	141.3	52
	40-49	7.2	170.0	28
50 +	15.2	352.6	12	
Etude norvégienne	(Nbre de cigarettes/jour)	^a		
	0	1.0		7
	1-9	6.0		19
	10-19	9.9		31
	20 +	18.2		20

^a Chiffres indiqués dans le rapport original.

Source : CIRC (1986).

2. *La durée pendant laquelle un sujet a fumé régulièrement.* Etant donné que les dégâts pulmonaires s'accumulent à mesure que le sujet continue à fumer, l'incidence du cancer du poumon dépend fortement de la durée de l'habitude tabagique. Ainsi, les sujets qui commencent à fumer durant leur adolescence et continuent à fumer lorsqu'ils sont adultes sont ceux qui présentent le plus haut risque d'atteinte de cancer du poumon durant leur vie adulte. La relation entre l'âge auquel un sujet commence à fumer régulièrement la cigarette et les taux de mortalité par cancer du poumon à l'âge de 55 à 64 ans est illustrée sur la figure 2 en ce qui concerne la population masculine des Etats-Unis d'Amérique. Les études effectuées dans de nombreux pays indiquent qu'il existe un décalage de plusieurs décennies entre le moment où les jeunes adultes ont adopté en masse l'habitude de fumer la cigarette et celui auquel les conséquences s'en sont pleinement fait sentir sur le tableau national de la morbidité et de la mortalité par cancer du poumon.

Fig. 2. Relation entre l'âge auquel les sujets ont commencé à fumer régulièrement la cigarette et les taux de mortalité par cancer du poumon à 55-64 ans (moyenne 60) pour les hommes aux Etats-Unis d'Amérique; les données sont présentées séparément pour les gros fumeurs et pour les fumeurs modérés



Source: Doll, R. et Peto, R. The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66 . 1191-1308 (1981).

Même les personnes qui ont fumé pendant de nombreuses années et qui n'ont pas encore contracté un cancer du poumon (ou quelque autre maladie) peuvent, en cessant de fumer, échapper à la quasi-totalité du risque de cancer du poumon d'origine tabagique pour les années qu'il leur reste à vivre. Au moment où l'on cesse de fumer, la valeur annuelle du risque supplémentaire de contracter le cancer du poumon paraît demeurer pratiquement constante (dans la limite approximative d'un facteur de deux) pendant un grand nombre d'années subséquentes. Ainsi, après 15 ans d'habitude tabagique, l'incidence supplémentaire annuelle de cancer du poumon atteint environ 0,005%, soit 5 pour 100 000; après 30 ans de tabagisme, elle est d'environ 0,1%, soit 1 pour 1000; et après 45 ans de tabagisme, elle atteint environ 0,5%, soit 5 pour 1000. Lorsqu'un fumeur cesse de fumer après 30 ans de tabagisme, la valeur du risque supplémentaire annuel peut encore osciller autour de 0,1% après 15 ans d'abstinence, alors qu'elle aurait atteint 0,5% si le sujet avait continué à fumer. En cessant de fumer, le sujet aura donc éliminé environ 80% du risque supplémentaire qu'il aurait encouru s'il avait continué à fumer.

3. *La forme du produit tabagique consommé (cigarette, cigare, pipe).* Il ressort en général des observations que, pour des sujets par ailleurs comparables, ceux qui ne fument que la cigarette sont exposés à un risque beaucoup plus élevé de cancer du poumon que ceux qui ne fument que la pipe et/ou le cigare, même si l'usage de la pipe et du cigare comporte un risque notable. La valeur du risque associé à l'usage de la pipe et du cigare semble se situer à un niveau intermédiaire entre le niveau du risque encouru par les fumeurs de cigarettes et le risque général qui existe pour les non-fumeurs. Ces observations sont illustrées au tableau 4.

4. *Le type de cigarette fumé.* Peu de temps après que les risques de cancer du poumon dû à l'usage du tabac (et particulièrement de la cigarette) eurent été clairement établis, au cours des années 50, des modifications importantes furent apportées dans quelques pays à la fabrication des cigarettes. Il n'est pas encore possible aujourd'hui, une vingtaine d'années seulement après que ces modifications ont été introduites, d'établir une comparaison directe entre les effets sur la santé de l'usage prolongé pendant toute une vie de cigarettes du type ancien ou d'un type modifié. Aussi est-on amené à examiner d'autres sortes de données relatives à ce problème. Même si l'on n'a pas encore procédé à des études de cohortes suffisamment étoffées pour qu'il soit possible d'évaluer dans quelle mesure les modifications apportées à la composition des cigarettes (par exemple par l'usage de filtres ou la réduction de la teneur

Tableau 4. Risque relatif de cancer du poumon chez les hommes fumeurs de cigarettes et d'autres produits tabagiques, tel qu'il ressort de quelques grandes études de cohortes

Etude	Catégories de fumeurs	Risque relatif	Taux de mortalité pour 100 000	Nombre de cas
			<i>a</i>	
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (9 Etats)	N'ayant jamais fumé	1,0	12,8	15
	Fumeurs occasionnels	1,5	19,2	8
	Cigarette seulement	9,9	127,2	249
	Cigare seulement	1,0	13,1	7
	Pipe seulement	3,0	38,5	18
	Cigarette et autres produits	7,6	97,7	148
	Cigare et pipe	0,6	7,3	3
Etude canadienne	Non-fumeurs	1,0	10	
	Cigarette seulement	14,9		325
	Cigare seulement	2,9		2
	Pipe seulement	4,4		18
	Anciens fumeurs	6,1		18
Etude parmi les médecins britanniques	Non-fumeurs	1,0		7
	Fumeurs actuels	10,4	104	
	Cigarette seulement	14,0	140	
	Pipe et/ou cigare seulement	5,8	58	
	Cigarette et autres produits	8,2	82	
	Anciens fumeurs	4,3	43	
			<i>a</i>	<i>a</i>
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (25 Etats)	N'ayant jamais fumé	1,0	12	49
	Cigarette seulement	9,2	111	719
	Cigare seulement	1,9	22	23
	Pipe seulement	2,2	27	21
	Cigarette et autres produits	7,4	89	336
	Cigare et pipe	0,9	11	13

Tableau 4 (suite)

Etude	Catégories de fumeurs	Risque relatif	Taux de mortalité pour 100 000	Nombre de cas
		<i>a</i>		
Etude parmi les anciens combattants US	Non-fumeurs	1,0		
	Cigarette	11,3		2 609
	Cigarette seulement	12,1		1 095
	Cigare seulement	1,7		41
	Pipe seulement	2,1		32
	Anciens fumeurs (cigarettes)	4,0		517
		<i>a</i>		
Etude suédoise	Non-fumeurs	1,0		7
	Cigarette seulement	7,0		28
	Cigarette et pipe	10,9		27
	Pipe seulement	7,1		31
	Cigare seulement	9,2		6
	Anciens fumeurs	6,1		12
		<i>a</i>		
Etude norvégienne	Non-fumeurs	1,0		7
	Cigarette	9,7		88
	Cigarette seulement	9,5		70
	Pipe ou cigare seulement	2,6		12
	Anciens fumeurs	2,8		11

^a Chiffres indiqués dans le rapport original.

Source : CIRC (1986)

en goudron) ont pu influencer sur le risque de cancer du poumon dû à l'usage *prolongé* de telles cigarettes, certaines conclusions peuvent néanmoins être tirées des données disponibles.

Ainsi, dans une vaste étude de cohorte, on a constaté que le risque de contracter le cancer du poumon était plus faible avec les cigarettes dont l'apport en goudron était inférieur à 17,6 mg qu'avec celles qui délivraient plus de 25,7 mg de goudron. Dans d'autres études épidémiologiques, les risques de cancer du poumon sont constamment apparus moindres chez les utilisateurs de cigarettes à filtre que chez les fumeurs de cigarettes sans filtre. Dans le cadre de l'étude la plus récente et la plus vaste, la réduction observée a été d'environ 40 à 50%, proportion qui est statistiquement très significative. Lors de cette même étude, on a trouvé qu'il existait effectivement une association entre les apports en goudron et le risque de cancer du poumon.

Dans quelques pays où des modifications de la présentation et de la composition des cigarettes sont intervenues à la fin des années 50 ou au début des années 60, l'usage de la cigarette s'était déjà implanté parmi les jeunes hommes depuis un si grand nombre d'années que certains taux de morbidité par cancer du poumon parmi la population masculine en début d'âge moyen avaient, en 1960, largement ou complètement atteint leur augmentation maximale et que l'on pouvait s'attendre à ce qu'ils se maintiennent à un niveau à peu près constant par la suite dans la mesure où le risque associé à chaque cigarette demeurait constant. Or, quelques années après que des modifications importantes ont été apportées à la fabrication des cigarettes (notamment pour en réduire l'apport en goudron), une diminution des taux de cancer du poumon a commencé à se faire sentir parmi ces groupes d'âge particuliers.

Cancer des voies urinaires

Des cancers des voies urinaires inférieures (bassinot rénal, urètère, vessie et urètère), et plus spécialement de la vessie et du bassinot rénal, ont été constamment associés à l'usage de la cigarette dans les grandes études de cohortes décrites au tableau 2, ainsi que dans de nombreuses études cas/témoins exécutées dans diverses parties du monde. Ces études indiquent généralement l'existence d'une relation dose-réponse chez les hommes, avec une valeur de risque environ cinq fois plus élevée chez les sujets qui fument le plus grand nombre de cigarettes par jour que chez les non-fumeurs. Il n'a pas été possible de tirer des conclusions analogues en ce qui concerne les femmes en raison du plus petit nombre de cas et de la plus courte durée d'usage du tabac.

On a constaté l'existence d'une relation directe, chez les hommes, entre la durée d'usage de la cigarette et le risque de cancer de la vessie dans le petit nombre d'études où cet aspect a été pris en considération. Dans les cas où le cancer du bassinet rénal et celui de l'urètre ont été examinés séparément, on a trouvé qu'il existait une relation dose-réponse avec la consommation quotidienne ou cumulative de tabac, les valeurs du risque étant généralement supérieures à celles observées pour le cancer de la vessie. L'habitude de fumer la pipe et le cigare contribue aussi probablement à augmenter le risque de cancer de la vessie, bien que dans une proportion moindre que la consommation de cigarettes.

Pour les cancers des voies urinaires, comme pour le cancer du poumon, on a pu constater lors des études de cohortes exécutées dans de nombreux pays que le risque de contracter la maladie diminuait chez les personnes qui avaient renoncé à fumer. Chez les anciens fumeurs, le risque régresse, 15 ans après qu'ils ont cessé de fumer, à peu près à la valeur qu'il atteint chez les non-fumeurs.

Plusieurs études ont également démontré l'existence d'une association entre le cancer du rein et l'usage de la cigarette.

La proportion des cancers de la vessie survenus dans l'ensemble de la population qui peuvent être attribués à l'usage de la cigarette a été calculée dans plusieurs études nationales. Il en ressort que dans la plupart des pays où l'usage de la cigarette s'est implanté depuis longtemps, 50% des cas de cancer de la vessie atteignant des hommes et 25% de ceux qui atteignent des femmes sont imputables au tabagisme. Aucun autre facteur, pas même le facteur professionnel qui joue à lui seul un rôle important dans certains cas, n'a été reconnu comme pouvant rendre compte de cette association.

Cancers d'autres localisations

L'usage du tabac est une cause importante de cancer de la bouche, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx et de l'œsophage, avec un risque qui augmente avec la quantité de tabac consommée. Il augmente aussi considérablement lorsque l'usage de la cigarette se combine à une forte consommation d'alcool. Il semble que pour ces types de cancer, l'usage de la pipe et du cigare augmente le risque à peu près dans la même mesure que l'usage de la cigarette. Les fumeurs semblent également plus exposés au risque de cancer de la lèvre.

Divers types d'études épidémiologiques ont démontré de façon concordante que l'usage du tabac constitue une cause importante de cancer du pancréas, cette relation n'ayant pu être attribuée à aucun autre facteur étiologique.

L'augmentation des risques de cancer de l'estomac, du foie et du col utérin qui s'observe chez les fumeurs ne peut pas être attribuée avec certitude à l'usage du tabac puisque la possibilité que d'autres facteurs étiologiques jouent un rôle concomitant n'a pas pu être écartée dans les différentes études.

En ce qui concerne le cancer de l'endomètre, de nombreuses études ont montré que les risques étaient légèrement inférieurs chez les femmes qui fument. Cette faible association négative peut être en rapport avec la nocivité du tabac, qui abaisse l'âge auquel survient la ménopause, effet qui n'apporte aucun avantage matériel aux fumeuses. Quant au cancer du sein, aucune des études qui s'en sont occupées n'a permis de démontrer l'existence d'une relation cohérente entre son apparition et la tabacomanie.

Interactions avec d'autres facteurs dans l'étiologie du cancer

Les études ayant porté sur des fumeurs qui sont aussi exposés à d'autres agents montrent que les groupes de population qui fument sont exposés à des risques de cancer nettement plus élevés que l'ensemble de la population. Il s'agit surtout des buveurs d'alcool, des travailleurs exposés à la poussière d'amiante et de ceux qui sont exposés aux rayonnements ionisants dans les mines d'uranium. On a constaté que l'exposition à chacun de ces agents combinée à celle de la fumée de tabac exerçait un effet presque multiplicateur sur le risque de cancer.

L'augmentation de risque due à la consommation d'alcool est fonction de la dose, et par rapport aux personnes qui ne fument pas et ne boivent pas, l'effet sur le risque est presque multiplicateur à mesure que la consommation d'alcool est plus forte. Cette relation s'observe dans le cas du cancer de la cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et de l'œsophage.

Le tableau qui se dégage des études exécutées sur les travailleurs de l'amiante montre qu'il se produit une interaction entre l'exposition d'origine professionnelle aux diverses formes d'amiante et l'usage du tabac. Dans les isolateurs, cette action conjointe subit un effet multiplicateur. De même, un effet multiplicateur se produit chez les mineurs d'uranium qui sont fumeurs de cigarettes et sont exposés aux émissions de rayons α dans les mines souterraines des Etats-Unis d'Amérique.

Consommation de tabac autre que le tabac à fumer

L'usage du tabac par voie orale et nasale, soit sous forme de tabac à priser réduit en poudre, soit sous forme de feuilles à mâcher, est aussi ancien que la coutume

de fumer la pipe, le cigare et la cigarette. Pendant la première moitié du vingtième siècle, l'emploi de tabac à chiquer et à priser a été largement remplacé dans l'hémisphère occidental par l'augmentation spectaculaire de l'usage du tabac à fumer. Dans certaines parties du monde, cependant, notamment dans le sous-continent indien, en Asie du Sud-Est et dans une grande partie du Moyen-Orient, l'emploi du tabac sans fumée est encore très répandu. En outre, une reprise de l'emploi du tabac à chiquer et à priser s'est produite dans certains pays occidentaux au cours des années récentes.

Les études épidémiologiques effectuées en Europe et en Amérique du Nord indiquent nettement que l'emploi de tabac sans fumée s'accompagne d'un risque accru de cancer de la bouche. Etant donné que ces études ont été conçues selon des méthodologies très différentes, il serait fastidieux de tenter de les mettre en tableau comme on l'a fait pour les études concernant le tabac à fumer. Il ne s'en dégage pas moins un certain nombre d'associations évidentes. Bien que la plupart des études n'aient pas établi de distinction entre le tabac à chiquer et le tabac à priser, il convient de rappeler que la différence entre les deux produits n'est pas nette, étant surtout fondée, comme on l'a déjà dit, sur la finesse des grains de tabac. En outre, la catégorie dans laquelle ces produits sont classés a récemment été modifiée, du moins aux Etats-Unis d'Amérique, avec le résultat que le tabac à chiquer ne figure comme tel que dans un petit nombre d'études. En revanche, l'usage par voie orale du tabac à priser a été régulièrement associé à l'apparition de cancers de la cavité orale et du pharynx. De plus, des cancers se sont fréquemment développés au site même où le tabac à priser était habituellement appliqué.

Lorsqu'on les considère parallèlement aux autres études, les enquêtes qui n'ont pas établi de distinction entre le tabac à priser et le tabac à chiquer fournissent d'utiles renseignements. Les rapports consignants l'existence de séries de cas de cancer de la cavité orale confirment l'existence d'une forte proportion d'utilisateurs de produits de tabac sans fumée parmi les malades considérés; d'après d'autres études, l'usage de tabac sans fumée présente une association de degré moyen ou élevé avec le cancer de la cavité orale. Une relation dose-réponse a également été observée dans une vaste étude où les risques de contracter un cancer de la cavité orale ont été quadruplés chez les hommes qui faisaient un usage modéré de tabac sans fumée et plus que sextuplés chez ceux qui en faisaient un usage intense. Deux grandes études apportent la preuve que l'usage de ce tabac est associé à la morbidité par cancer. Une étude a montré que le risque de décès par cancer de la cavité orale, du pharynx et de l'œsophage est doublé ou triplé, tandis que la seconde a indiqué l'existence d'une augmentation similaire pour le cancer de l'œsophage.

Deux vastes études exécutées au Pakistan et en Inde font état d'augmentations substantielles du risque de cancer de la bouche en relation avec l'habitude de mâcher un mélange de tabac et de chaux (*khaini*). Au Moyen-Orient, la mastication de préparations similaires (*shammah* et *nass*) a pu être associée à l'apparition de cancer de la cavité orale au site même où la préparation était habituellement placée. De nombreuses études ont mis à jour une association entre le cancer de la bouche et l'habitude de chiquer un mélange de tabac et de *pan* (feuille de bétel mêlée à de la noix d'arec). Cette association a pu être vérifiée dans de nombreux pays dont le Bangladesh, la Chine (Taïwan), l'Inde, la Malaisie, le Pakistan, les Philippines, Singapour, Sri Lanka et la Thaïlande. A Sri Lanka, on a noté une association significative entre l'habitude de mâcher le mélange de *pan* et de tabac et l'apparition du cancer de l'œsophage.

Inhalation involontaire de fumée de tabac et cancer

La fumée de tabac n'affecte pas seulement les fumeurs, mais également les personnes qui se trouvent exposées aux produits de combustion de tabac fumé par d'autres personnes. Comme on l'a exposé plus haut, les constituants de la fumée varient selon la source d'où celle-ci est émise. Il existe trois sources principales : le courant de fumée central, le courant latéral et la fumée que les fumeurs eux-mêmes rejettent dans l'atmosphère. Les fumeurs sont exposés davantage que les non-fumeurs à chacune de ces trois sources, mais la présence de nombreux agents toxiques et cancérigènes a pu être décelée à des concentrations plus élevées dans le courant de fumée latérale que dans le courant central, de même que la présence de tels agents a aussi été identifiée dans l'air ambiant de nombreux locaux. Il est évident que toute action nocive observée chez des fumeurs passifs correspondra à une action analogue, mais plus intense encore, qui s'exerce sur les fumeurs. De même, des effets qui ne s'observent pas chez les fumeurs ne s'observeront pas non plus chez les fumeurs passifs. La conclusion selon laquelle les fumeurs passifs sont exposés à un risque accru de cancer se fonde sur la nature de la fumée du courant latéral et du courant central, sur celle des substances qui sont absorbées au cours de l'inhalation passive de fumée, et sur les relations quantitatives entre la dose et l'effet, telles qu'elles s'observent couramment après une exposition à des agents cancérigènes.

Cette conclusion est aussi appuyée par plusieurs études épidémiologiques qui indiquent la probabilité d'une relation de cause à effet entre l'inhalation passive de fumée de tabac et l'apparition du cancer, même s'il reste à évaluer avec précision l'ampleur atteinte par cette relation, compte tenu des conditions

dans lesquelles s'opère l'exposition. Les données actuellement disponibles proviennent de onze études cas/témoins et de trois études de cohortes. Les principales caractéristiques de ces études sont résumées sur le tableau 5. Toutes portent sur des individus connus pour n'avoir jamais fumé de leur vie et qui, soit ont été exposés involontairement à la fumée de tabac, soit ne l'ont pas été. Comme critère d'exposition au tabac, on a retenu les personnes qui partageaient leur vie avec un fumeur, en général leur conjoint. Les études ont porté sur l'observation de 1145 cas de cancer du poumon, dont la plupart (1010, soit 88%) concernaient des femmes.

La compilation globale des résultats consignés dans les quatorze rapports met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs exposés involontairement à la fumée de tabac. Les données concernant la relation quantitative entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement par le conjoint et le risque de cancer du poumon sont données dans six études, dont quatre font ressortir une association positive entre les deux facteurs. Une association également positive est apparue dans le cas d'autres indices d'exposition, par exemple le nombre total de cigarettes ou de paquets de cigarettes fumés par le conjoint au cours des années, ou le nombre d'heures durant lesquelles le sujet non-fumeur a été involontairement exposé à la fumée de tabac. La meilleure estimation de l'accroissement du risque de cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses qui ont été involontairement exposées à la fumée, par rapport aux non-fumeuses qui n'ont pas subi une telle exposition, est, d'après les études existantes, de l'ordre de 20 à 55%.

Le fait que l'exposition involontaire à la fumée de tabac soit très répandue et qu'elle ait un caractère involontaire devrait inciter à prendre des mesures réglementaires et législatives conformément aux principes généralement acceptés de santé publique applicables à la gestion des risques non consentis.

Tableau 5. Principales caractéristiques des études épidémiologiques portant sur la relation entre l'inhalation involontaire de fumée de tabac et le cancer du poumon chez les non-fumeurs

Etudes cas/témoins

Référence	Pays de l'étude	Sexe	Cancers du poumon				Témoins		Histologie/cytologie	
			Sujets exposés		Sujets non exposés		Répondants		% cas confirmés	% adénocarcinomes
			Sujets exposés	Sujets non exposés	Sujets exposés	Sujets non exposés	Sujets exposés	Sujets non exposés		
Chan et Fung (1982)	Hong Kong	F	34	50	66	73	Sujet	82	45	
Correa <i>et al.</i> (1983)	Etats-Unis d'Amérique	F	14	8	61	72	Sujet ou mandataire	97	54 (F)	
		M	2	6	26	154	Sujet ou mandataire			
Trichopoulos <i>et al.</i> (1983)	Grèce	F	38	24	81	109	Sujet	65	néant	
Buffler <i>et al.</i> (1984)	Etats-Unis d'Amérique	F	33	8	164	32	Sujet ou mandataire	100	?	
		M	5	6	56	34		100	55	
Kabat et Wynder (1984)	Etats-Unis d'Amérique	F	13	11	15	10	Sujet	100	74 (F)	
		M	5	7	5	7	Sujet		54 (M)	
Garfinkel <i>et al.</i> (1985)	Etats-Unis d'Amérique	F	91	43	254	148	Sujet ou mandataire	100	65	
Akiba <i>et al.</i> (1986)	Japon	F	73	21	188	82	Sujet ou mandataire	57	?	
		M	3	16	9	101	Sujet ou mandataire			
Lee <i>et al.</i> (1986)	Angleterre	F	22	10	45	21	Sujet et conjoint	?	?	
		M	8	7	14	16	Sujet et conjoint			
Koo <i>et al.</i> (1986)	Hong Kong	F	51	35	66	70	Sujet	97	59	
Pershagen <i>et al.</i> (1986)	Suède	F	33	34	150	197	Sujet ou mandataire	99	57	
Humble <i>et al.</i> (1987)	Etats-Unis d'Amérique	F	15	5	91	71	Sujet ou mandataire	?	?	
Totaux			440	291	1 291	1 197				

Etudes de cohortes

Référence	Pays de l'étude	Sexe	Cancers du poumon				Témoins		Répondants	Histologie/cytologie	
			Sujets exposés	Sujets non exposés	Sujets exposés	Sujets non exposés	Sujets exposés	Sujets non exposés		% cas confirmés	% adénocarcinomes
Garfinkel (1981)	Etats-Unis d'Amérique	F	88	65	127	164	49	422	Sujet ou mandataire	néant	?
Gillis <i>et al.</i> (1984)	Ecosse	F	6	2	1	388	521	Sujet	?	?	?
		M	4	2	306	515	Sujet	néant	?	?	
Hirayama <i>et al.</i> (1984)	Japon	F	146	37	63	287	21	858	Sujet	néant	?
		M	7	57	1	003	19	222	Sujet	néant	?
Totaux			251	163	193	148	91	538			

Source : Saracci et Riboli (1988).

Usage de la cigarette et maladies cardio-vasculaires

L'habitude de fumer la cigarette est une des principales causes de morbidité cardio-vasculaire chez les hommes comme chez les femmes. De nombreuses enquêtes effectuées depuis le milieu des années 50 ont démontré que les maladies cardio-vasculaires sont plus fréquentes et donnent lieu à des décès plus précoces parmi les fumeurs de cigarettes que chez les non-fumeurs. L'usage de la cigarette contribue à l'apparition de lésions d'athérosclérose, lesquelles constituent la cause initiale prédominante de morbidité cardio-vasculaire, ainsi qu'aux manifestations cliniques des maladies vasculaires athérosclérotiques : coronaires, cérébrales, aortiques et périphériques, et à la mort subite.

Etudes mondiales représentatives sur les maladies cardio-vasculaires

Les études épidémiologiques de grande envergure qui ont attribué à l'usage de la cigarette un rôle stimulateur sur le risque de cardiopathie coronarienne dans divers pays sont résumées au tableau 6.

L'étude faite parmi les anciens combattants des Etats-Unis couvre une période durant laquelle l'usage de la cigarette et l'incidence des cardiopathies coronariennes étaient en augmentation. Durant la période 1953-1969, le risque de mourir d'une telle maladie était 58% plus élevé pour les fumeurs que pour les non-fumeurs.

Les études réalisées par l'*American Cancer Society* parmi des populations extrêmement nombreuses de volontaires (suivis pendant quatre ans) ont fourni des informations détaillées sur les types de tabac utilisés, le nombre de cigarettes fumées journalièrement, l'âge auquel les sujets ont commencé à fumer, la façon dont ils inhalent la fumée et d'autres variables susceptibles d'influer sur la mortalité. Par rapport aux taux de mortalité enregistrés parmi les non-fumeurs, les taux relatifs aux fumeurs ont marqué une augmentation de 46% et 41%, respectivement, pour les hommes et les femmes qui fument.

Tableau 6. Valeurs relatives, ajustées selon l'âge, du risque de décès par cardiopathie coronarienne d'après des études de cohortes de grande envergure concernant les effets de l'usage du tabac^a

Etude	Nombre de décès	Valeur relative du risque de décès ^b
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (9 Etats)	34 874 hommes	1,58
Etude canadienne	3 405 hommes	1,60
Etude parmi les médecins britanniques	3 191 hommes 179 femmes	1,62 2,00
Etude de l' <i>American Cancer Society</i> (25 Etats)	10 771 hommes 4 048 femmes	1,24-2,81 ^c 1,19-2,00 ^c
Etude parmi les anciens combattants des Etats-Unis	34 874 hommes	1,58
Etude californienne	1 718 hommes	1,60
Etude suédoise	916 hommes 457 femmes	1,70 1,30
Etude japonaise	3 351 hommes 2 653 femmes	1,71 1,78
Etude parmi les médecins suisses ^d	280 hommes	1,33-2,18

^a La façon dont les études ont été conçues est indiquée au tableau 2.

^b En considérant que la valeur relative du risque pour les non-fumeurs est égale à 1,00.

^c Deux suivis.

^d 3 749 hommes suivis pendant 18 ans.

Source : **Paffenbarger et al.** (1986).

La valeur du risque associé à l'usage du tabac est apparue similaire chez les anciens combattants canadiens et chez les habitants de la Californie exerçant des professions très diverses.

Dans l'étude japonaise, les taux de mortalité par cardiopathie coronarienne enregistrés chez les fumeurs s'élevaient à 34,3% pour les hommes et 9,5% pour les femmes. Parmi les médecins britanniques de sexe masculin qui ont été suivis pendant vingt ans, le risque de contracter une cardiopathie coronarienne a été reconnu supérieur de 62% dans le cas des fumeurs de cigarettes. Pour les femmes médecins britanniques fumant 15 cigarettes ou plus par jour, le risque s'est avéré plus du double de celui encouru par les non-fumeuses. Dans l'étude suédoise, la mortalité globale par cardiopathie coronarienne a été 70% plus élevée pour les hommes fumeurs de cigarettes et 30% plus élevée pour les femmes fumeuses de cigarettes que pour les non-fumeurs. Quant aux données relatives aux médecins suisses, elles ont montré que les taux de mortalité augmentent avec la dose (nombre de cigarettes fumées chaque jour), l'augmentation étant de 33% chez les sujets qui fument jusqu'à dix cigarettes par jour et atteignant jusqu'à 118% par rapport au taux caractéristique des non-fumeurs dans le cas de ceux qui fument 35 cigarettes par jour ou plus. Les mêmes tendances sont corroborées par chacune des études énumérées au tableau 6.

Les effets dose-réponse présentent une allure cohérente, qui n'est pas seulement fonction du nombre de cigarettes fumées quotidiennement mais également des caractéristiques de la fumée aspirée, de l'emploi des filtres, de l'âge auquel les sujets commencent à fumer, des années d'usage du tabac, de l'effet exercé par le renoncement au tabac et des risques encourus par les non-fumeurs qui vivent au voisinage de fumeurs. Le fait que le risque de cardiopathie coronarienne soit influencé par la dose de cigarettes fumées est considéré comme une preuve solide de l'existence d'une relation de cause à effet entre l'usage de la cigarette et la morbidité par cardiopathie coronarienne.

Les preuves épidémiologiques du lien entre l'usage de la cigarette et la morbidité cardio-vasculaire sont encore renforcées par les observations concernant l'aggravation et l'accélération du processus de lésion sous-jacente et d'événements occlusifs dans les artères coronaires, cérébrales et périphériques sous l'effet du tabac. De nombreuses études ont montré que les altérations dues à l'athérosclérose sont plus graves chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et que la sévérité des modifications artérielles pathologiques augmente avec la quantité de cigarettes fumées. Certains faits indiquent en outre que la tabacomanie affecte le profil des lipoprotéines sériques d'une façon qui favorise le développement de l'athérosclérose, par exemple en réduisant le taux de cholestérol lipoprotéique

à densité élevée. L'usage du tabac agit sur le système hémostatique en diminuant le temps de survie des plaquettes et en augmentant la viscosité des plaquettes et leur tendance à s'agglutiner. Les nombreux composants gazeux de la fumée de cigarettes exercent des effets pharmacologiques et toxiques complexes qui agissent sur le métabolisme, réduisent le transport d'oxygène, abaissent le seuil de fibrillation ventriculaire et favorisent le processus athérosclérotique.

Influence des interactions avec d'autres facteurs pouvant agir sur la morbidité cardio-vasculaire

Diplômés d'université masculins

En étudiant l'usage de la cigarette, certaines autres habitudes de vie et l'état de santé des diplômés d'université aux Etats-Unis, on a pu observer de quelle façon certaines caractéristiques passées et présentes sont liées au risque de morbidité cardio-vasculaire au milieu de la vie et à un âge plus avancé. En partant des données relatives à 16 936 anciens étudiants âgés de 35 à 74 ans qui étaient entrés à l'Université Harvard entre 1916 et 1950 et étaient indemnes de cardiopathie coronarienne au moment de leur admission, on a cherché à dégager certaines caractéristiques personnelles, en particulier en ce qui concerne l'usage de la cigarette. Les données provenaient des dossiers médicaux conservés à l'Université ainsi que des réponses adressées par les anciens étudiants aux questionnaires qui leur ont été adressés par la poste entre 1962 et 1966. Les données de suivi relatives aux cardiopathies coronariennes n'ayant pas abouti à la mort ont été obtenues au moyen de questionnaires envoyés par la poste en 1972, et les données relatives aux maladies cardio-vasculaires à issue fatale ont été collectées d'après les certificats de décès établis jusqu'en 1978.

Au cours des suivis qui se sont déroulés entre 1966 et 1972, et 1962 et 1972, le risque de subir une atteinte de cardiopathie coronarienne a été 68% plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Le suivi des cas létaux a fait apparaître que le risque de mourir de maladie cardio-vasculaire était de 77% plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs pour l'ensemble de ces maladies, de 78% plus élevé pour les cardiopathies coronariennes, de 52% plus élevé pour les attaques d'apoplexie et de 100% plus élevé (c'est-à-dire double) pour les autres maladies cardio-vasculaires. On a constaté que l'ampleur des risques était fonction de la quantité de cigarettes fumées. En ce qui concerne les cardiopathies coronariennes, on observe une augmentation du risque chez

les fumeurs par rapport aux non-fumeurs à mesure que le nombre de cigarettes fumées chaque jour passe de 0 à 20 ou plus, le risque atteignant une valeur presque double (82%) selon une progression qui est manifestement dépendante de la dose. Pour les anciens fumeurs, le risque est légèrement plus élevé que pour les non-fumeurs.

La relation entre l'usage de la cigarette et d'autres caractéristiques a également été examinée. Parmi les caractéristiques ainsi étudiées figuraient la pression sanguine, le niveau d'activité physique, la relation entre le poids corporel et la taille (hauteur), ainsi que les antécédents de cardiopathies coronariennes chez les pères et mères.

Les observations concernant le risque de cardiopathies coronariennes au cours des dix années de suivi et le risque de maladie cardio-vasculaire à issue fatale au cours des seize années de suivi, compte tenu de certaines prédispositions à ces deux catégories d'événements, ont donné les résultats suivants :

- Compte tenu des différentes variables, le risque de cardiopathie coronarienne à issue fatale ou non est apparu 67% plus élevé chez les fumeurs de cigarettes que chez les non-fumeurs.
- Le risque encouru par les hypertendus s'est avéré double de celui encouru par les sujets à pression sanguine normale.
- Les individus sédentaires ont été exposés à un risque supérieur de 38% à celui des sujets physiquement plus actifs.
- Les hommes gros courent un risque 23% plus élevé que les hommes minces.
- Enfin, les sujets dont les parents avaient subi des atteintes de cardiopathie coronarienne couraient un risque de contracter une telle maladie 20% plus élevé que ceux de leurs condisciples dont les parents n'avaient jamais subi de telles atteintes.

En attribuant des valeurs estimatives au risque de contracter une cardiopathie coronarienne associée à ces diverses caractéristiques, on obtient les pourcentages suivants : 21% pour l'usage de la cigarette, 8% pour l'hypertension, 19% pour le sédentarisme, 8% pour l'excès de poids et 7% pour les tendances génétiques ou familiales résultant de l'anamnèse coronarienne des parents. Si la totalité de ces facteurs avait pu être évitée, le nombre des attaques de cardiopathie coronarienne aurait pu être réduit de moitié.

Fumeuses

Une étude de l'influence exercée par l'usage de la cigarette sur l'incidence de l'infarctus du myocarde sans issue fatale chez 555 femmes âgées de 25 à 49 ans habitant le nord-est des Etats-Unis d'Amérique a apporté de nouvelles données confirmant l'existence d'une relation dose-réponse et d'une interaction entre l'usage de la cigarette et d'autres caractéristiques personnelles dont on sait ou dont on suppose qu'elles prédisposent à l'infarctus. Les valeurs estimatives du risque ont accusé une augmentation régulière allant de 40% pour les femmes qui fument 1 à 14 cigarettes par jour à 140% pour celles qui en fument 15 à 24, à 400% pour celles qui en fument 25 à 34 et à 700% pour celles qui en fument chaque jour 35 ou plus. Parmi les anciennes fumeuses qui avaient renoncé à fumer depuis au moins une année, les risques ont été reconnus identiques à ceux encourus par les femmes qui n'avaient jamais fumé.

Le risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de contraceptifs oraux a été 23 fois plus élevé chez les grosses fumeuses que chez les non-fumeuses. En fondant les comparaisons sur les niveaux de cholestérol sérique, le risque a été reconnu cinq fois plus élevé pour les grosses fumeuses que pour les non-fumeuses ayant un même titre de cholestérol. On a constaté en outre que le risque d'infarctus du myocarde était plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses, indépendamment de la présence de certaines caractéristiques prédisposantes telles que l'hypertension, l'angine de poitrine, le diabète, l'obésité, la tendance à la hâte et à l'agressivité (comportement dit «de type A») et l'existence d'une anamnèse de maladie cardio-vasculaire chez un père ou une mère, ou un frère ou sœur germains.

Fumeurs âgés

Parmi 2674 fumeurs âgés (de race blanche) vivant dans un milieu urbain pauvre, les fumeurs de cigarettes ont présenté un risque d'attaque coronarienne à issue fatale 52% plus élevé au cours des cinq années d'observation. Le risque de surmortalité régressait au cours des une à cinq années qui suivaient le renoncement au tabac.

Cigarettes à filtre

Au cours d'une vaste étude menée aux Etats-Unis d'Amérique, les fumeurs ont été classés en deux catégories selon qu'ils fumaient des cigarettes avec ou sans filtre.

Ceux (58%) qui fumaient des cigarettes à filtre s'étaient adonnés au tabac depuis moins longtemps que le groupe de référence, mais, en dépit de ce facteur plus favorable, leurs taux d'incidence de cardiopathie coronarienne au cours des quatorze années d'observation n'ont pas accusé de différence par rapport au taux des utilisateurs de cigarettes sans filtre. Il n'est donc nullement prouvé que les cigarettes à filtre fabriquées durant les années 1960 et 1970 aient conféré à leurs utilisateurs une protection quelconque contre les cardiopathies coronariennes. Il n'y a d'ailleurs là rien d'in vraisemblable, car il se peut que les fumeurs modifient leur comportement tabagique lorsqu'ils se mettent à fumer des cigarettes plus légères, cherchant ainsi à compenser un certain manque de nicotine. Une telle modification comportementale peut avoir pour effet d'accélérer l'athérogenèse en raison d'une plus forte absorption d'oxyde de carbone, de cyanure d'hydrogène et d'oxydes nitreux.

Inhalation passive de fumée et maladies cardio-vasculaires

On a constaté que des sujets non-fumeurs atteints d'angine de poitrine qui se trouvent exposés à la fumée de cigarettes dans un espace confiné manifestent une augmentation de leur teneur sérique en carboxyhémoglobine, des symptômes de trouble coronarien ainsi que des modifications électrographiques indicatrices d'ischémie du myocarde. Au cours de dix années d'observation d'épouses non-fumeuses d'anciens fumeurs ou de fumeurs actuels, on a trouvé que le taux de mortalité par cardiopathie coronarienne était supérieur à celui des épouses non-fumeuses d'hommes qui n'avaient jamais fumé. On a aussi constaté l'existence d'une relation dose-réponse, qui est fonction du nombre de cigarettes fumées par le mari.

Relation entre le renoncement au tabac et la morbidité cardio-vasculaire

Plusieurs études montrent que le risque de cardiopathie coronarienne diminue progressivement à mesure que davantage de temps s'écoule depuis le moment auquel les sujets ont cessé de fumer. Chez les hommes qui ont renoncé à la cigarette pendant dix ans ou plus, le risque ne dépasse guère, si même il le dépasse, le niveau caractéristique des hommes qui n'ont jamais fumé.

C'est là un avantage qui s'observe dans tous les groupes d'âges et pour tous les fumeurs, qu'ils aient fumé beaucoup ou peu, dès lors qu'ils ont renoncé au tabac. Chez les hommes âgés de 65 ans et plus, la réduction, traduite en pourcentage, paraît moins spectaculaire que pour les hommes plus jeunes, ceux qui ont entre 30 et 54 ans; compte tenu néanmoins de la relation qui existe entre l'âge et la mortalité par cardiopathie coronarienne, le nombre des sujets qui peuvent être ainsi épargnés reste important. De façon générale, plus le risque associé à l'usage de la cigarette est élevé, plus grand est l'avantage, c'est-à-dire la réduction de risque, qui est acquis par le renoncement à fumer.

L'usage du tabac et les maladies pulmonaires autres que le cancer

Si l'on établit une comparaison entre les hommes qui fument 20 cigarettes ou plus par jour et ceux qui n'ont pas fumé de toute leur vie, la totalité des grandes études épidémiologiques énumérées au tableau 2 indiquent que le risque de mortalité par bronchite chronique et emphysème (maladie que certains préfèrent appeler «pneumopathie obstructive chronique»), par cardiopathie respiratoire (cœur pulmonaire) et par anévrisme de l'aorte est multiplié par un facteur de 10 à 40. Il est donc prouvé sans aucun doute possible que l'usage de la cigarette est une des principales causes de pneumopathie obstructive chronique et, par voie de conséquence, une cause également de cardiopathie respiratoire. Les fumeurs de cigarettes de tous âges présentent par ailleurs une morbidité pulmonaire supérieure à celle des non-fumeurs, avec des épisodes de toux, d'expectoration et d'infection respiratoire récurrente qui se traduisent par un absentéisme considérable dans le travail.

Les pneumopathies obstructives chroniques (souvent rangées sous l'appellation de maladies obstructives chroniques des voies aériennes) sont une cause importante de morbidité et de mortalité dans de nombreux pays économiquement développés. L'hypersécrétion chronique de mucus, la toux productive chronique indépendante de la réduction du débit aérien (ce que l'on appelait jadis bronchite simple et mucopurulente), même si elle n'est pas en soi une cause de mortalité, est néanmoins un facteur de morbidité important.

Il existe entre la pneumopathie obstructive chronique et l'usage du tabac une relation aussi spécifique que dans le cas du cancer du poumon. Une des mesures de la fonction pulmonaire, le volume expiratoire maximal seconde (VEMs), peut être un indice sûr permettant de prévoir l'apparition d'une pneumopathie obstructive chronique. La valeur de cet indice diminue progressivement et de façon irréversible au cours des décennies chez les non-fumeurs comme chez les fumeurs, mais le taux de réduction atteint des valeurs beaucoup

plus marquées chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Chez certains fumeurs, le taux de réduction du VEMs est tellement rapide qu'il se traduit tout d'abord par une incapacité physique — lorsque la valeur du VEMs tombe à un litre environ (contre 4 litres chez les sujets normaux) — avant que survienne la mort par pneumopathie obstructive. Si de tels sujets s'arrêtent de fumer, le taux de réduction de leur VEMs retrouve habituellement la valeur qu'il a chez les non-fumeurs. Il en ressort que si des fumeurs ainsi vulnérables s'arrêtent de fumer suffisamment de temps avant d'être frappés d'incapacité, ils peuvent éviter une grande partie du risque de mortalité par pneumopathie chronique obstructive.

Ainsi, dans l'étude qui a porté sur 100 000 médecins britanniques, les taux de mortalité (par an et pour les 100 000 sujets) ont été de 51, 78 et 114, respectivement, pour les sujets fumant 1 à 14, 15 à 24 et 25 cigarettes ou plus par jour. La consommation de cigarettes à bout filtre et à faible teneur en goudron a été régulièrement associée à une moindre production de crachats ou de mucosité dans cinq études épidémiologiques sur la pneumopathie chronique obstructive, à une prévalence réduite de la toux dans trois études et à une moindre perte de souffle dans deux études. La fréquence d'une respiration sifflante et dyspnéique était plus élevée chez les fumeurs de cigarettes sans filtre que chez les fumeurs de cigarettes à filtre dans deux séries de cas, mais elle n'a accusé aucune relation avec la teneur en goudron dans une troisième analyse. La fonction pulmonaire (mesurée d'après le volume expiratoire maximal par seconde, VEMs) a été en moyenne moins bonne chez les fumeurs de cigarettes à forte teneur en goudron ou dépourvues de filtre dans le cadre de deux études, mais n'a accusé aucune relation avec la teneur en goudron dans une troisième étude.

Enfin, la mortalité par bronchite chronique n'a accusé, dans une étude, aucune différence entre les groupes de fumeurs de cigarettes à filtre et sans filtre, et elle n'a guère différencié non plus, dans le cadre d'une étude de très grande envergure entre le groupe des fumeurs de cigarettes à haute teneur en goudron et en nicotine et celui des fumeurs de cigarettes à faible teneur en goudron et en nicotine.

En résumé, il est assez clairement démontré que la consommation de cigarettes légères se traduit par une réduction de la production de mucosités, de la fréquence des attaques de toux et de la perte de souffle. En revanche, les données concernant l'effet possible de la consommation de cigarettes à filtre sur la fonction pulmonaire sont assez contradictoires, et il n'est pas prouvé que l'usage de ces cigarettes ait une influence sur la mortalité par pneumopathie chronique obstructive.

Les fumeurs de cigarettes toussent plus fréquemment et produisent davantage de mucosités que les non-fumeurs. Même les adolescents qui fument plus de cinq cigarettes par jour toussent presque autant que les fumeurs adultes. Le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées, et il est d'autant plus grand que l'habitude de fumer est contractée à un âge plus précoce et que le fumeur inhale plus profondément la fumée. Le fait que la toux et la production de mucosités disparaissent ou diminuent habituellement chez le sujet qui s'arrête de fumer montre bien que la cigarette est la cause principale de ces symptômes. L'obstruction des voies aériennes qui se produit à l'occasion d'un épisode infectieux est souvent plus marquée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. La présence de mucosités matinales est un phénomène qui se rencontre plus souvent chez les fumeurs de cigarettes sans filtre que chez ceux qui fument des cigarettes à bout filtre. Les fumeurs de pipe et de cigare sont beaucoup moins sujets que ne le sont les fumeurs de cigarettes aux attaques de toux, à la production de mucosités et aux infections pulmonaires récurrentes.



Effets de l'usage de la cigarette sur le fœtus

La nocivité de l'usage du tabac au cours de la grossesse a été largement étudiée et dénoncée. Quelques auteurs ont constaté que l'habitude de fumer agissait sur la fécondité, retardant le moment de la conception chez les fumeuses et accroissant la proportion des anomalies du sperme chez les fumeurs.

L'existence d'une association entre l'usage du tabac par les femmes au cours de la grossesse et l'augmentation du risque d'insuffisance pondérale à la naissance a été maintes fois signalée. On a fait état de réductions du poids moyen à la naissance allant de 40 et 400 g chez les bébés mis au monde par des fumeuses, par comparaison avec les bébés nés de non-fumeuses. Deux mécanismes interviennent pour expliquer ce résultat : d'une part, le retard de la croissance intra-utérine et, d'autre part, le risque accru de naissance prématurée. Il existe également une augmentation modérée du risque d'avortement spontané.

La réduction pondérale intra-utérine peut résulter de divers processus. Chez la mère qui fume, l'oxygénation du fœtus diminue parce qu'il y a augmentation de la teneur du sang en oxyde et en dioxyde de carbone, diminution de la tension d'oxygène sanguin, altération des modalités de la circulation sanguine et inhibition des enzymes respiratoires. Il se peut également qu'intervienne une diminution de la nutrition maternelle, puisque l'usage de la cigarette est connu pour couper l'appétit. En outre, la nicotine est un puissant vasoconstricteur qui traverse rapidement la barrière placentale, réduisant le métabolisme cellulaire du placenta et bloquant le transport actif des acides aminés de la circulation maternelle à celle du fœtus.

La nicotine provoque également de la bradycardie et des modifications du système nerveux central du fœtus, tout en augmentant les concentrations d'adrénaline et de noradrénaline chez la mère.

Plus récemment, on a également noté une association entre l'exposition passive de femmes enceintes à la fumée de tabac et une légère réduction du poids à la naissance, due à un retard de la croissance intra-utérine.

L'insuffisance de poids à la naissance est elle-même associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatales. Ses séquelles à long terme comprennent des effets persistants sur le développement physique ainsi que des retards dans le développement intellectuel et affectif.

Les études qui ont été faites sur des cellules germinales et sur les produits de conception des fumeurs ont donné des résultats assez équivoques en ce qui concerne le risque que l'usage de la cigarette puisse provoquer des mutations génétiquement transmissibles aux descendants. De même, les données concernant une éventuelle augmentation de la prévalence de spermatozoïdes morphologiquement anormaux chez les fumeurs sont contradictoires.

Effets du tabac sur les chromosomes

Chez l'être humain, l'usage du tabac provoque des dommages génétiques dans les cellules somatiques : les fumeurs de cigarettes présentent une fréquence notablement plus élevée de lésions chromosomiques (aberrations structurelles, échanges de chromatides sœurs et *micronuclei*) dans les cellules somatiques. Certains faits indiquent que la prévalence des aberrations chromosomiques dans les cellules sanguines des fumeurs est fonction du nombre de cigarettes fumées et de leur teneur en goudron. Des preuves plus concluantes en faveur d'une relation dose-réponse sont fournies par les études sur la prévalence des échanges de chromatides sœurs dans les cellules somatiques des fumeurs.

L'existence de lésions chromosomiques dans les cellules somatiques a également été signalée chez les utilisateurs de produits tabagiques sans fumée. C'est ainsi qu'une incidence accrue de *micronuclei* a été observée dans les études épithéliales exfoliées de chiqueurs de *khaini* et de *nass*. En outre, de la salive prélevée chez les chiqueurs de tabac indien a induit des aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères *in vitro*.



Etudes expérimentales

Etudes sur des animaux d'expérience

Fumée de tabac

Bien que les effets cancérigènes du tabac se soient d'abord manifestés chez l'homme, on a éprouvé le besoin de posséder un modèle d'inhalation chez l'animal d'expérience pour pouvoir étudier et comparer l'action cancérigène et les autres effets toxiques de différents types de tabac et de produits tabagiques.

Un tel modèle a pu être établi après que l'on a observé que l'inhalation de la fumée de tabac provoque le cancer du larynx chez le hamster. Il n'a cependant été effectué qu'un très petit nombre d'expériences — parce qu'elles coûtent cher et qu'on ne leur a pas accordé une haute priorité — sur des animaux qui vivent plus longtemps : la souris, le rat et le chien; aussi sait-on peu de chose sur les diverses réponses tumorales qui peuvent se produire chez l'animal exposé à l'inhalation de fumée de tabac.

L'étude de la réponse des animaux à l'inhalation de fumée rendait nécessaire la mise au point de méthodes et d'équipements permettant une émission normalisée et efficace de la fumée. Plusieurs procédés ont été utilisés, dont certains exposent l'organisme entier tandis que d'autres ne laissent absorber la fumée que par le nez. Cependant, il se produit, chez les animaux que l'on force à inhaler de la fumée, des réactions d'évitement qui modifient leur rythme respiratoire, provoquant des inspirations peu profondes et hésitantes qui réduisent la quantité d'air inhalée. Ce comportement modifie les doses qui sont délivrées aux différentes parties du système respiratoire. Dans le cas des rongeurs qui respirent obligatoirement par le nez, et du fait que les rongeurs et les chiens ont des voies nasales plus sinueuses et imbriquées que l'homme, la dynamique du dépôt des particules dans les voies respiratoires supérieures de ces animaux n'est probablement pas la même que chez l'être humain. L'inhalation de la fumée de tabac étant irritante et toxique pour les animaux, ils peuvent s'adapter à la longue à des expositions nombreuses mais de courte durée, mais ils ont besoin

entre les expositions d'une période de récupération dont la durée varie quelque peu selon les espèces. En dépit de ces difficultés, l'expérimentation sur l'animal a apporté d'utiles renseignements sur les effets toxiques de la fumée de tabac administrée globalement et dans sa phase gazeuse.

L'inhalation expérimentale de fumée de tabac a provoqué des tumeurs des voies respiratoires chez la souris et le rat et, comme il a été dit plus haut, des tumeurs du larynx chez le hamster. Chez le lapin et le chien, toutefois, les études n'ont pas donné de résultats concluants. Un grand nombre d'études concernant l'action cancérogène du condensat de fumée de cigarette sur le tissu cutané de la souris ont abouti à l'induction de tumeurs cutanées bénignes et malignes. D'autres études ont montré que le condensat de fumée de cigarette et ses composants ont une action sur le déclenchement et le développement des tumeurs et sur d'autres mécanismes associés à la cancérogénèse. L'injection directe de condensat de fumée de cigarette dans le poumon du rat a provoqué des carcinomes du poumon tandis que l'application topique à la muqueuse orale de la souris a induit des tumeurs pulmonaires. L'exposition combinée de hamsters et de rats à des hydrocarbures polynucléaires aromatiques et à la fumée de cigarette a provoqué davantage de tumeurs qu'une simple exposition à la fumée, ce qui confirme l'existence d'un effet cocancérogène. Le même résultat a été obtenu avec une exposition concomitante à des produits de désintégration du radon.

Les animaux auxquels on fait subir une exposition chronique à la fumée de tabac n'augmentent en général pas de poids aussi rapidement que les animaux non exposés. Ils présentent aussi des réponses cellulaires et biochimiques différentes, en particulier des teneurs accrues de carboxyhémoglobine dans le sang (indice d'une exposition à l'oxyde de carbone), des teneurs plus élevées de certaines enzymes tissulaires dans le liquide de lavage pulmonaire et des diminutions de la fonction pulmonaire. Des modifications fibrosiques ont aussi été observées chez le chien.

Un grand nombre de ces modifications fonctionnelles et pathologiques ont cependant disparu après que l'exposition à la fumée a été interrompue. Les modifications enzymatiques susmentionnées ont été étudiées en détail. Il s'avère qu'elles sont induites dans les poumons de tous les rongeurs testés, à l'exception des cobayes; que les composants inducteurs se trouvent dans les particules en suspension de la fumée de tabac; que les modifications sont dépendantes de la synthèse de l'ARN et des protéines; que les enzymes induites altèrent le métabolisme de nombreux cancérogènes chimiques; et que les teneurs en métabolites liés à l'ADN s'en trouvent modifiées.

Tabac sans fumée

Diverses qualités de tabac à chiquer, de tabac de cigarettes non brûlées et d'extraits de tabac ont été expérimentées sur l'animal par diverses voies d'administration. Aucune des études ainsi entreprises n'a cependant été conçue de façon tout à fait satisfaisante. Des résultats positifs ont néanmoins été obtenus lors d'essais réalisés pour induire ou favoriser le développement de tumeurs sur le tissu cutané de la souris en y appliquant des extraits de tabac.

Effets génétiques et apparentés

La fumée de tabac, des extraits de matières en suspension recueillis sur des filtres dans des locaux contenant de la fumée de tabac, ainsi que des condensats de fumée de tabac se sont tous révélés mutagènes pour la bactérie *Salmonella typhimurium*. Les différences liées à la teneur en goudron ou à la présence d'un filtre n'ont pas modifié de façon significative cette activité mutagène.

Il a aussi été démontré que la fumée de tabac est capable d'inhiber la réparation des lésions de l'ADN chez la souris, de provoquer des modifications génétiques dans des souches de levure et chez la drosophile (*Drosophila melanogaster*) et d'augmenter la fréquence des remaniements chromosomiques (échange de chromatides sœurs) dans des lymphocytes humains isolés et dans les cellules de moelle osseuse de rongeurs exposés à la fumée de tabac.

Des condensats de fumée de cigarette ont provoqué des modifications génétiques dans des bactéries, des levures et des drosophiles et ont induit des mutations, des remaniements chromosomiques et des transformations néoplasiques dans des cellules de mammifères cultivées. L'urine de rats et de babouins exposés à de la fumée de cigarette a manifesté une activité mutagène chez *S. typhimurium*.

Divers extraits de tabac à chiquer ont provoqué des mutations chez *S. typhimurium* et dans des cellules de mammifères cultivées, et ils ont induit des remaniements chromosomiques et des transformations néoplasiques dans des cellules cultivées ainsi que des *micronuclei* chez des rongeurs traités *in vivo*.



Exemples d'agents biologiquement actifs présents dans le courant central de la fumée de cigarette

Composants de la fumée

Matières en suspension

Cyanure d'hydrogène
Nicotine
2-nitropropane
Oxyde de carbone
Oxydes d'azote

Ammoniac et amines volatiles

Ammoniac
Diméthylamine
2,5-diméthylpyrazine
Ethylamine
Hydrazine
Méthylamine
Méthylpyrazines
2-, 3- et 4-méthylpyridines
1-méthylpyrrolidine
Pyridine
Pyrrolidine
Triméthylamine

Aldéhydes volatiles et cétones

Acétaldéhyde
Acétone
Acroléine

Crotonaldéhyde
Formaldéhyde
Furfural

Autres composés volatiles

Benzène
Chlorure de vinyle
Uréthane

Composés aromatiques polynucléaires

Anthanthrène
Anthracène
Benzo[*a*]anthracène
Benzo[*b*]fluoranthène
Benzo[*j*]fluoranthène
Benzo[*k*]fluoranthène
Benzo[*ghi*]fluorène
Benzo[*b*]fluorène
Benzo[*c*]fluorène
Benzo[*ghi*]pérylène
Benzo[*c*]phénanthrène
Benzo[*e*]pyrène
Carbazole
Chrysène
Coronène
Dibenzo[*a,h*]acridine
Dibenzo[*a,j*]acridine

Dibenzo[*a,c*]anthracène
Dibenzo[*a,h*]anthracène
Dibenzo[*a,j*]anthracène
7*H*-dibenzo[*c,g*]carbazole
Dibenzo[*a,e*]pyrène
Dibenzo[*a,h*]pyrène
Dibenzo[*a,i*]pyrène
Dibenzo[*a,l*]pyrène
Diméthylphénanthrène
Fluoranthène
Fluorène
Indéno[1,2,3-*cd*]pyrène
1-, 2-, 3-, 4-, 5- et 6-
méthylchrysènes
2- et 3-méthylfluor-
anthènes
1-méthylphénanthrène
Pérylène
Phénanthrène
Pyrène
Triphénylène

Alcools

Butanol-1
Butanol-2
Ethanol
Méthanol
2-méthylpropanol-1
Propanol-1

Composés phénoliques et quinones	2-, 3- et 4-éthylanilines 1- et 2-naphthylamines <i>ortho</i> -, <i>mé</i> ta- et <i>para</i> -toluidines	Lanthane Magnésium Manganèse Mercure Nickel Or Plomb Potassium Scandium Sélénium Sodium Tellurium Zinc
Catéchol <i>ortho</i> -, <i>mé</i> ta- et <i>para</i> -crésol 4-éthylcatéchol Éthylphénols Eugénol Guaïacol Hydroquinone 3'-hydroxyisoeugénol Isoeugénol 3- et 4-méthylcatéchol 1-naphthol 2-naphthol Phénol Résorcinol 4-vinylcaéchol 4-vinylguaïacol 2-, 3- et 4-vinylphénols Xylénols	Pyridines et pyrazines 2,3-diméthylpyrazine 2,4-, 2,5- et 2,6-lutidines 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone 3-méthylpyridine 2-méthylpyrazine <i>N</i> -nitrosamines <i>N'</i> -nitrosoanabasine <i>N'</i> -nitrosoanatabine <i>N</i> -nitrosodi- <i>n</i> -butylamine <i>N</i> -nitrosodiéthanolamine <i>N</i> -nitrosodiéthylamine <i>N</i> -nitrosodiméthylamine <i>N</i> -nitrosodi- <i>n</i> -oropylamine <i>N</i> -nitrosométhyléthylamine <i>N</i> -nitrosopipéridine <i>N</i> -nitrosopyrrolidine <i>N'</i> -nicotine 2-, 3- et 4-picolines Pyridine 3-vinylpyridine	Polonium-210
Acides carboxyliques		Produits agrochimiques
Acide acétique Acide benzoïque Acide <i>n</i> -butyrique Acide formique Acide lactique Acide phénylacétique Acide propionique Acide succinique		Captan Carbaryl <i>para</i> -, <i>para'</i> - et <i>ortho</i> -, <i>para'</i> -DDD <i>para</i> -, <i>para'</i> - et <i>ortho</i> -, <i>para'</i> -DDT Endrine Hydrazide maléique Malathioine Thiodan
Lactones	Métaux	
γ -butyrolactone Coumarine	Aluminium Antimoine Argent Arsenic Bismuth Cadmium Césium Chrome Cobalt Cuivre Fer	
Amines aromatiques		
2-, 3- et 4-aminobiphényles Aniline 2,3-, 2,4-, 2,5- et 2,6-diméthylanilines		

Substances chimiques associées au cancer présentes dans la fumée de tabac

Substances chimiques identifiées dans la fumée de tabac et ayant une relation étiologique avec le cancer chez l'homme

Amino-4 biphényl	Chlorure de vinyle
Arsenic	Chrome (composés hexavalents)
Benzène	Nickel

Substances chimiques identifiées dans la fumée de tabac et pouvant avoir un effet cancérigène chez l'homme

Benzo[<i>a</i>]pyrène	Formaldéhyde
Cadmium	<i>N</i> -nitrosodiéthylamine
Dibenzo[<i>a,h</i>]anthracène	<i>N</i> -nitrosodiméthylamine

Substances chimiques identifiées dans la fumée de tabac au sujet desquelles on ne possède que peu ou pas de données concernant leur éventuelle cancérogénicité pour l'homme mais pour lesquelles il existe des preuves suffisantes de leur cancérogénicité pour les animaux d'expérience

Acétaldéhyde	Méthyl-5 chrysène
Benzo[<i>b</i>]fluoranthène	Nitro-2 propane
Benzo[<i>j</i>]fluoranthène	<i>N</i> -nitrosodi- <i>n</i> -butylamine
Benzo[<i>k</i>]fluoranthène	<i>N</i> -nitrosodiéthanolamine
<i>para</i> -crésol	4-(<i>N</i> -nitrosométhylamino)-1-(3-pyridyl)-
DDT	1-butanone
Dibenzo[<i>a,h</i>]acridine	<i>N</i> -nitrosodi- <i>n</i> -propylamine
Dibenzo[<i>a,j</i>]acridine	<i>N</i> -nitrosométhyléthylamine
7- <i>H</i> -dibenzo[<i>c,g</i>]carbazole	<i>N'</i> -nitrosonornicotine
Dibenzo[<i>a,e</i>]pyrène	<i>N</i> -nitrosopipéridine
Dibenzo[<i>a,f</i>]pyrène	<i>N</i> -nitrosopyrrolidine
Dibenzo[<i>a,h</i>]pyrène	<i>ortho</i> -toluidine
Dibenzo[<i>a,i</i>]pyrène	Plomb (inorganique)
Hydrazine	Uréthane
Indéno[1,2,3- <i>cd</i>]pyrène	



Substances chimiques présentes dans le tabac traité mais non brûlé qui sont associées au cancer

Substances chimiques identifiées dans le tabac traité mais non brûlé qui présentent une relation étiologique avec le cancer chez l'homme

Arsenic
Chrome (composés hexavalents)
Nickel

Substances chimiques identifiées dans le tabac traité mais non brûlé qui sont probablement cancérigènes pour l'homme

Benzo[*a*]pyrène
Cadmium

Substances chimiques identifiées dans le tabac traité mais non brûlé au sujet desquelles on ne possède que peu ou pas de renseignements sur leur cancéro- généicité pour l'homme, mais pour lesquelles il existe des preuves suffisantes de leur cancérogénéicité pour les animaux d'expérience

α -hexachlorocyclohexane
N-nitrosodiéthanolamine
4-(*N*-nitrosométhylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
N-nitrosomorpholine
N'-nitrosonicotine
N-nitrosopiéridine
N-nitrosopyrrolidine
Plomb (inorganique)

