

P. Simon¹, J.M. Halimi² et D. Cordonnier³

¹Service de néphrologie, Hôpital Yves Le Foll, St-Brieuc;

²Service de néphrologie, CHU, Tours; ³Service de néphrologie, CHU, Grenoble

«L'épidémie mondiale du tabagisme» titrait en juillet 1995 l'édition française de la revue *Scientific American (Pour la Science)* sous la plume du néphrologue américain Robert Schrier.¹ Si le tabagisme semble remonter au X^e siècle, comme le suggèrent certaines gravures des Mayas, c'est le médecin colonial Benjamin Rush qui le premier, en 1798, en décrit les conséquences néfastes sur la santé. Deux siècles plus tard, la production mondiale de cigarettes augmente en moyenne de 2,2% par an alors que la croissance annuelle de la population mondiale n'est que de 1,7%. On estime aujourd'hui en France que 60 000 décès prématurés, chaque année, sont secondaires aux effets du tabac et qu'à l'horizon de 2020 le nombre de décès liés au tabagisme pourrait dépasser 120 000 par an.¹

Il n'est donc pas étonnant, dans un tel contexte, que les néphrologues s'interrogent sur le rôle éventuel de cet important facteur de notre environnement quotidien, d'une part, dans cette autre épidémie qu'est la progression constante et forte de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (IRT) d'origine vasculaire au sein de la population âgée de plus de 60 ans² et chez le sujet diabétique de type 2,³ d'autre part, dans le risque de mortalité prématurée des patients dialysés ou transplantés. Le choix de ce thème par les organisateurs des Journées annuelles de Tours en juin 2000, témoigne de l'actualité de cette question. Les différents intervenants à l'atelier d'épidémiologie intitulé «Tabac et rein» ont fait une revue critique de la littérature. Cet éditorial veut être la synthèse des principales réponses apportées aujourd'hui aux questions que se posent les néphrologues sur ce sujet. Son importance justifie une nouvelle mise au point trois ans seulement après l'excellent éditorial écrit en 1998 dans ce journal par T. Hannedouche et coll.⁴

■ Les effets rénaux du tabac en l'absence de maladie rénale

Chez le volontaire sain normotendu et non-fumeur, les effets aigus de la cigarette ou du chewing gum contenant de la nicotine sont une élévation de la pression artérielle moyenne et du rythme cardiaque, une augmentation de la sécrétion de vasopressine et de catécholamines, une diminution de la filtration glomérulaire et de la fraction de filtration.⁵ La nicotine réduit l'excrétion urinaire du guanosine-monophosphate (cGMP), lequel est un marqueur de l'interaction entre le NO, le peptide natriurétique atrial et les cellules effectrices vasculaires.⁶ L'administration préalable de vitamine C prévient la baisse de l'excrétion urinaire du cGMP montrant que la nicotine induit bien une dégradation du NO par les radicaux libres. Par contre, la baisse de filtration glomérulaire est toujours observée, ce qui suggère que la dégradation du NO n'est pas la cause de cette vasoconstriction rénale.⁷

Une étude transversale de l'hémodynamique intra-rénale chez trente patients ayant comme seul facteur de risque vasculaire un tabagisme chronique, montre une diminution significative du flux plasmatique rénal, sans altération de la filtration glomérulaire, par comparaison avec un groupe de vingt-quatre témoins non-fumeurs appariés selon l'âge et le sexe.⁸ Les fumeurs avaient des taux plasmatiques d'endothéline-1 et de catécholamines significativement plus élevés que les non-fumeurs,⁸ ce qui pourrait être à l'origine de la vasoconstriction rénale induite par la nicotine.

J.M. Halimi et coll. ont étudié les effets chroniques du tabac chez le sujet indemne de néphropathie dans une enquête transversale réalisée chez des sujets fréquentant les centres d'exams de santé de l'Institut inter-régional pour la santé (IRSA).⁹ Une étude similaire, publiée sous forme d'abstract, a été réalisée dans un autre centre d'exams de santé.¹⁰ Les deux études concordent sur deux faits essentiels. Le premier est que la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft est plus élevée chez le fumeur que chez l'ancien et le non-fumeur, cette différence étant plus marquée chez l'homme que chez la femme, que le sujet soit normotendu ou hypertendu. Le deuxième fait est que le risque relatif d'avoir une protéinurie dépistée à la bandelette est deux à trois fois plus élevé chez le fumeur que chez le non-fumeur, qu'il soit normotendu ou hypertendu au moment de l'examen. La seule différence entre ces deux enquêtes transversales est la persistance du risque relatif de protéinurie chez l'ex-fumeur dans l'une,⁹ en faveur d'une irréversibilité des lésions glomérulaires, alors que ce risque disparaît après l'arrêt du tabagisme dans l'autre.¹⁰ Dans l'étude PREVENT regroupant 7476 participants, les auteurs observent chez les fumeurs une augmentation du risque relatif d'altération de la filtration glomérulaire (élévation ou baisse) par rapport aux ex-fumeurs et non-fumeurs, ainsi qu'une augmentation du risque de microalbuminurie, ce risque persistant, bien qu'atténué, chez l'ex-fumeur.¹¹ L'augmentation de la microalbuminurie chez l'hypertendu fumeur par rapport à l'hypertendu non-fumeur est en faveur d'une aggravation du risque de microalbuminurie de l'hypertension essentielle par le tabac.¹²

Il est donc possible aujourd'hui d'affirmer que le tabagisme aigu ou chronique modifie l'hémodynamique intra-rénale et augmente le risque de microalbuminurie et de protéinurie dépistée à la bandelette en l'absence de maladie rénale connue chez des sujets non diabétiques. Toutefois, dans les trois études transversales, ces anomalies sont réversibles après l'arrêt du tabac, du moins en ce qui concerne l'altération de la filtration glomérulaire, la persistance d'un risque de microalbuminurie ou de protéinurie étant suggérée par deux études sur trois. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer que le tabagisme chronique est un facteur d'apparition de néphropathie¹³ sur les seuls résultats d'études transversales.

■ Les effets rénaux du tabac en présence d'une maladie rénale

La question essentielle est de savoir si le tabac est un facteur de progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT). Pour répondre à cette question, C. Couchoud¹⁴ rappelle à juste titre que de nombreuses études de la littérature ont des faiblesses méthodologiques qui atténuent leurs conclusions. Ainsi, le meilleur niveau de preuve est l'étude prospective de cohortes où les marqueurs néphrologiques sont suivis et analysés dans le groupe exposé au facteur de risque et dans celui qui ne l'est pas. Lorsqu'il s'agit d'études « cas-témoins » ou transversales, il y a une obligation à comparer deux groupes de néphropathies identiques en distinguant celui qui progresse (stade d'IRC ou d'IRT) de celui qui ne progresse pas (stade de filtration glomérulaire normale). Si l'on compare un groupe avec une maladie et un groupe témoin sans cette maladie, le facteur de risque étudié ne l'est pas comme facteur de progression de la maladie mais comme *facteur d'apparition*. C'est ainsi qu'il faut interpréter les résultats de l'étude MRFIT qui suggèrent que le tabagisme chronique peut être un facteur d'apparition d'une IRT, le risque étant d'autant plus important que la dose quotidienne de cigarettes est élevée.¹⁵ Une étude cas-témoins récente, portant sur 4142 sujets non diabétiques et âgés de plus de 65 ans, ayant eu deux mesures de créatinine plasmatique à trois ans d'intervalle, montre que les sujets qui fument plus de cinq cigarettes par jour ont un risque plus élevé de déclin de la fonction rénale après 65 ans.¹⁶ Cependant, le tabac interagit également avec l'hypertension systolique et l'athérosclérose carotidienne.¹⁶ De nombreuses autres études de la littérature, revues dans un éditorial récent,¹⁷ suggèrent que le tabac serait un facteur d'apparition d'un diabète de type 2, voire un facteur d'apparition de la néphropathie diabétique tant dans le diabète de type 1 que dans celui de type 2.

La définition de la progression d'une néphropathie est une réelle difficulté selon que l'on considère que la progression relève d'un processus *déterministe* (progression constante avec indicateurs symptomatiques de gravité) ou d'un processus *stochastique* (alternance de rechutes et de rémissions). Pour le clinicien, le modèle mathématique le plus utilisé est celui de la progression constante de la néphropathie comme cela est admis pour l'évolution de la néphropathie diabétique. Pour certaines néphropathies non diabétiques, le mode de progression serait plutôt de type stochastique, avec alternance de rechutes et de rémissions (les néphropathies des vascularites, les néphrites interstitielles immuno-allergiques, etc.). Le dernier problème méthodologique qu'il faut prendre en compte dans l'analyse des études est celui de l'interaction entre deux facteurs. On considère qu'il y a interaction entre deux facteurs A et B lorsque la relation entre A et la maladie n'est pas la même selon le niveau B. C'est ainsi que les facteurs connus de progression d'une néphropathie (sexe masculin, hypertension, niveau de la protéinurie) peuvent interagir avec le tabac, de même que certains facteurs médicamenteux (IEC par exemple) qui peuvent ralentir la progression d'une néphropathie protéinurique.

Lorsque tous ces points méthodologiques sont pris en compte, il y a peu d'études qui permettent de conclure que le tabac est réellement un facteur de progression d'une néphropathie vers le stade d'IRC ou d'IRT. Ainsi dans le diabète de type 1, sur les quatre études de cohorte retenues, une seule suggère que le tabac est un facteur de progression, tout en sachant qu'il existe dans cette étude une interaction vraisemblable avec l'hyper-

tension artérielle.¹⁸ Dans le diabète de type 2, deux des quatre études de cohorte retenues suggèrent que le tabac augmente le risque de progression¹⁹ ou celui de l'IRT,²⁰ cette dernière ayant une interaction avec la protéinurie.

Peu d'études ont étudié l'influence du tabac sur la progression des néphropathies non diabétiques. C'est la glomérulopathie primitive à dépôts mésangiaux d'IgA (GNlGA), la plus fréquente cause d'IRT d'origine glomérulaire, qui a fait l'objet de plusieurs études. Une seule étude de cohorte, publiée récemment,²¹ mérite d'être retenue. Dans cette étude, 223 patients avec GNlGA, ont été suivis sur une période moyenne de dix ans. Le risque d'IRC n'était pas significativement plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Par contre, il était deux à deux fois et demi plus élevé chez les ex-fumeurs que chez les fumeurs actuels. Cette donnée originale de l'étude n'a pas été soulignée par les auteurs. Une seule étude cas-témoins est également retenue.²² Cent deux patients atteints de GNlGA et de polykystose rénale (PKR) sont appariés à cent deux témoins selon la maladie, le sexe, le lieu de résidence et l'âge. Les patients atteints de GNlGA et fumant plus de cinq paquets-année avaient cinq fois plus de risque d'évoluer vers l'IRT que ceux qui fumaient moins de cinq paquets-année. Cependant une interaction existait avec la prise d'un IEC puisque, pour un tabagisme supérieur à cinq paquets-année, le risque d'IRT n'existait que chez les hommes qui ne prenaient pas d'IEC. Aucune conclusion ne pouvait par contre être donnée vis-à-vis du risque d'IRT chez les patients tabagiques atteints de PKR.²² L'étude transversale réalisée par B. Stengel et coll.²³ retrouve les résultats de l'étude de cohorte finlandaise,²¹ à savoir que les ex-fumeurs atteints de GNlGA avaient un risque plus élevé de progression vers l'IRC que les fumeurs actuels, cette donnée pouvant être expliquée par un effet « dose cumulée » lié à l'âge plus avancé des ex-fumeurs au moment de l'enquête, alors que l'effet « durée du tabagisme » n'était pas discriminant. Une interaction avec le sexe était retrouvée dans les deux dernières études,^{22,23} le risque d'IRT ou d'IRC lié au tabac touchant essentiellement les hommes. Selon Orth et coll.¹⁷ l'incidence annuelle des nouveaux dialysés pourrait être réduite de 12,5% si l'arrêt complet du tabagisme était obtenu chez tous les patients ayant une atteinte rénale. Ces projections de Orth doivent cependant être tempérées, d'une part, parce qu'elles reposent sur la réversibilité du risque après arrêt du tabagisme, ce qui est loin d'être démontré chez les patients avec néphropathie glomérulaire primitive,^{21,23} d'autre part, parce qu'elles ne prennent pas en compte le fait que 25% des dialysés continuent à fumer en dialyse.⁴

■ Les effets du tabac sur le risque cardio-vasculaire du patient en IRC, en dialyse ou transplanté

Chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé, la consommation cumulée de cigarettes exprimée en paquets-année est trois fois plus élevée chez les patients qui ont un accident coronaire ou cérébro-vasculaire athéromateux que chez les patients de même âge indemnes de tels accidents. La consommation cumulée de cigarettes est indépendamment associée aux accidents cardio-vasculaires chez ces patients.²⁴



Chez le patient dialysé jeune, la mortalité cardio-vasculaire est plus de dix fois supérieure à celle du sujet sain de même âge.²⁵ Le tabagisme augmente le risque de voir apparaître une insuffisance coronarienne symptomatique de trois fois.²⁶ Une étude ancienne, publiée en 1984, démontrait que, pour une dose de cigarettes équivalente, le taux plasmatique de nicotine était quatre à cinq fois plus élevé chez l'hémodialysé oligo-anurique que chez le sujet témoin avec fonction rénale normale soumis à la même dose de nicotine.²⁷ La survie des dialysés diabétiques à cinq ans est significativement plus basse chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.²⁸ Le risque d'athérosclérose chez les patients dialysés, étudié par écho-doppler au niveau de la carotide, est significativement associé au tabac et à l'âge, ces deux facteurs étant associés au diamètre interne des artères carotides, au degré de la sténose carotidienne et au nombre de plaques athéromateuses, une telle association étant observée aussi bien chez les hémodialysés que chez les dialysés péritonéaux.²⁹

Près de 50% des greffés rénaux poursuivent ou reprennent le tabagisme. Dans toutes les études récentes, le risque relatif de perte prématurée du greffon est supérieur chez les patients qui ont une consommation élevée de cigarettes, le seuil critique semblant être le chiffre de vingt-cinq paquets-année.³⁰ Ce risque élevé de perte du greffon (RR = 8,1) est en fait lié à une surmortalité, le risque relatif de mortalité cardio-vasculaire et par cancer bronchique, lié au tabac, étant de 7,9 fois.³¹ Cinq ans après l'arrêt du tabagisme, le risque de perte du greffon est réduit de 34% et le risque de mortalité de 29%.³¹

■ Dose quotidienne ou durée du tabagisme?

Le tabac est impliqué dans une vingtaine de maladies, dont les plus connues sont le cancer du poumon, la maladie coronarienne, l'accident vasculaire cérébral, la bronchopathie chronique obstructive etc. G. Lalande³² rappelle que dans les maladies cardio-vasculaires ou les cancers, c'est davantage *la durée du tabagisme* qui est en cause que la dose quotidienne de cigarettes. Ce constat est fait également pour le risque rénal du tabagisme, l'effet « dose cumulée » semblant être souvent invoqué.²¹⁻²³ Les équipes de néphrologie, habituées aux soins multidisciplinaires, doivent s'impliquer dans la prise en charge du fumeur, en sachant que le sevrage est rarement obtenu par de simples conseils, tant est grande la dépendance psychologique et culturelle du fumeur. Une formation spécifique est utile pour arriver à modifier le comportement paradoxal de celui qui est atteint d'une pathologie chronique, même liée au tabagisme, et qui ne peut se passer de fumer tant est grand l'effet anti-anxiogène de la cigarette.

Adresse de correspondance :

Dr Pierre Simon
Service de néphrologie
Hôpital Yves Le Foll
10, rue M. Proust
F-22000 St-Brieuc
E-mail : pierre.simon@ch-stbrieuc.fr

1. Bartecchi C, Mackenzie T, Schrier R. L'épidémie mondiale de tabagisme. *Pour la Science* 1995 ; 213 : 28-35.
2. Simon P, Benarbia S, Charasse C, et al. La néphroangiosclérose et la néphropathie ischémique athéromateuse sont devenues les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale terminale chez le sujet âgé de plus de 60 ans. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1998 ; 91 : 1065-8.
3. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimension. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 795-808.
4. Muller S, Bouillier M, Hannedouche T. Tabac, HTA et rein. *Néphrologie* 1998 ; 19 : 235-7.
5. Ritz E, Benck U, Franek E, et al. Effets of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1798-804.
6. Halimi JM, Philippon C, Mimram A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and never-smokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 940-4.
7. Halimi JM, Mimram A. Systemic and renal effect of nicotine in non-smokers: Influence of vitamin C. *J Hypertens* 2000 ; 18 : 1665-9.
8. Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 562-7.
9. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1285-92.
10. Simon P, Fournier B, Guérin AM, et al. Smoking is an independent predictor of proteinuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 98 (abstract).
11. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen W, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 585-91.
12. Halimi JM, Mimram A. Renal effects of smoking: Potential mechanisms and perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 938-40.
13. Halimi JM. Le tabac peut-il être considéré comme une cause de néphropathie? Communication à l'atelier d'épidémiologie, réunion commune des Sociétés de néphrologie et de dialyse, Tours 21-22 juin 2000.
14. Couchoud C. Le tabac peut-il être considéré comme un facteur de progression dans les néphropathies glomérulaires non diabétiques? Communication à l'atelier d'épidémiologie, réunion commune des Sociétés de néphrologie et de dialyse, Tours 21-22 juin 2000.
15. Whelton PK, Randall B, Neaton J, et al. Cigarette smoking and ESRD incidence in men screened for the MRFIT. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 408a (abstract).
16. Bleyer JA, Shemanski LR, Burke GL, et al. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risks factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 2072-9.
17. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. Renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1669-77.
18. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mulhauser I, et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 126-31.
19. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J, et al. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1097-102.
20. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 405-11.

21. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternak A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42.
22. Orth SR, Stockmann A, Conrath C, Ritz E. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-31.
23. Stengel B, Couchoud C, Cénéé S, Hémon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57: 2519-26.
24. Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-602.
25. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl.): S112-9.
26. Simon P, Ang KS, Cam G, et al. L'insuffisance coronarienne chez le sujet urémique traité par dialyse de suppléance. In Chatelain C, Jacobs C, Ed Séminaires d'uronephrologie, XVIII^e série. Paris: Masson, 1992; 133-41.
27. Perry RJ, Griffiths W, Dextraze P, et al. Elevated nicotine levels in patients undergoing hemodialysis. A role in cardiovascular mortality and morbidity? *Am J Med* 1984; 76: 241-6.
28. Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care* 1996; 19: 625-8.
29. Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. *J Nephrol* 1999; 12: 256-60.
30. Doyle SE, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int* 2000; 57: 2144-50.
31. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753-9.
32. Lalande G. Le néphrologue peut-il aller plus loin que de conseiller l'arrêt de tabac? Communication à l'atelier d'épidémiologie, réunion commune des Sociétés de néphrologie et de dialyse, Tours 21-22 juin 2000.

Quelques références et adresses utiles pour s'informer et arrêter ou lutter contre l'intoxication tabagique

Avant tout:

Conférence de consensus sur l'arrêt de la consommation du tabac – ANAES. *Presse Med* 1998; 27: 1960-8 ou <http://www.anaes.fr>.

Mais aussi:

Décret n° 92498 du 29 mai 1992 fixant les conditions d'application de l'interdiction de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif. *Journal Officiel*, 30 mai 1992.

Et encore:

- 36 15 tabac-info (1,01 F la minute).
- <http://www.santé.gouv.fr>.
- Comité national contre les maladies respiratoires et la tuberculose, 66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris • Tél. : 01 46 34 58 80.