

LE TABAC ET SES EFFETS SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

H. VALDES-SOCIN (1), L. VROONEN (2), AI. LATTA, (3), D. BETEA (4), P. PETROSSIANS (5), V. GEENEN (6),
A. BECKERS (7).

RÉSUMÉ : Presque un tiers des hommes et des femmes fument régulièrement en Belgique. Hormis les effets délétères bien connus de la fumée de tabac sur la sphère ORL, cardio-pulmonaire et son association avec diverses néoplasies, on reconnaît aujourd'hui des conséquences sur le système neuroendocrinien, sur l'axe thyroïdien et reproducteur, qui font l'objet de cet article. Non seulement les fumeurs actifs, mais également le fœtus porté par une mère fumeuse et les fumeurs passifs exposés à la fumée de tabac, sont à risque d'importants troubles de santé. Le tabac est un facteur reconnu de risque de survenue d'ophtalmopathie basedowienne. Quelques uns des composants actifs du tabac comme les thiocyanates sont goitrigènes. Au niveau reproducteur, le tabac est un facteur responsable d'infertilité chez les hommes comme chez les femmes. Chez les bébés issus de parents fumeurs il existe un risque plus élevé de présenter une mort subite. Ces conséquences constituent un enjeu majeur de santé publique. Une campagne pour le sevrage tabagique est récemment lancée par le Service Fédéral de Santé Publique et par l'INAMI en Belgique.

MOTS-CLÉS : *Tabac - Hypophyse - Fertilité - Thyroïde - Ophtalmopathie*

INTRODUCTION

En Belgique, 30 % des hommes et 24% des femmes fument régulièrement. Parmi les adolescents, 23,5% consomment du tabac. Au niveau mondial, les fumeurs vivent en moyenne 8 ans de moins que les non fumeurs (1). Non seulement les fumeurs actifs, mais également le fœtus porté par une mère fumeuse et les fumeurs passifs exposés à la fumée de tabac, sont à risque d'importants troubles de santé. Hormis les effets délétères bien connus de la fumée de tabac sur la sphère ORL et cardio-pulmonaire, on reconnaît aujourd'hui des conséquences sur le système neuroendocrinien, sur l'axe thyroïdien et reproducteur qui font l'objet de cet article.

LE TABAC ET L'HISTOIRE

En Amérique, l'habitude de fumer remonte à plus de 3000 ans. Les uns pensent que le nom de «tabac» viendrait de l'île de Tobago, dans l'archipel des petites Antilles où la plante de tabac

SMOKING ENDOCRINE EFFECTS

SUMMARY : Almost one third of men and women smoke in Belgium. Besides the well known tobacco's neck and cardiopulmonary systems adverse effects as well as associated neoplasms, today we recognize other deleterious consequences of tobacco on the neuroendocrine, thyroid and reproductive systems. Not only active smokers but also the fetus carried by a smoking mother is at risk for important health problems. Tobacco is a recognized risk factor of occurrence of ophtalmopathy. Some of the active components of tobacco as the thiocyanates are goitrogenic. Tobacco is a risk factor for men and women's infertility. Newborns from parents that smoke are at risk for sudden death. These consequences represent a major public health issue. A campaign for smoking cessation has been recently launched by the Federation of Public Health Service and the INAMI in Belgium.

KEYWORDS : *Smoking - Pituitary - Fertility - Thyroid - Ophtalmopathy*

était cultivée. D'autres attribuent ce nom à celui que les aborigènes donnaient à leur pipe.

En 1492, Christophe Colomb pense avoir trouvé une nouvelle route vers les Indes. En fait, il débarque à Cuba, sur les côtes américaines. Il constate par ailleurs que les habitants du nouveau monde inhalent une fumée produite par la combustion de feuilles, dont les feuilles de tabac.

Fernando Hernandez de Toledo, médecin du roi Philippe II, ramène plus tard les premiers plants et dès 1518 le tabac est planté au Portugal. En 1560, Jean Nicot de Villemain, ambassadeur de France à Lisbonne, envoie des feuilles de tabac râpées à Catherine de Médicis, en le décrivant comme une plante médicinale «capable de guérir les migraines». «L'herbe à Nicot» et l'un de ses principes actifs, la nicotine, commencent ainsi une longue et brillante carrière commerciale (2).

LA NICOTINE ET SES EFFETS NEUROENDOCRINIENS

La nicotine (Fig. 1) est le principal alcaloïde du tabac, représentant 90 à 95% du contenu total en alcaloïdes. La nicotine, ainsi que d'autres alcaloïdes (atropine, muscarine, curare) ont joué un rôle clé dans le développement des connaissances et la compréhension de l'organisation fonctionnelle du système nerveux autonome. Langley et ses collaborateurs utilisèrent la nico-

(1) Chef de Clinique, Clinicien-Chercheur FNRS, (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Assistant, (4, 5) Chef de Clinique, (6) Directeur de Recherches-FNRS, (7) Chef de Service, Service d'Endocrinologie. CHU de Liège

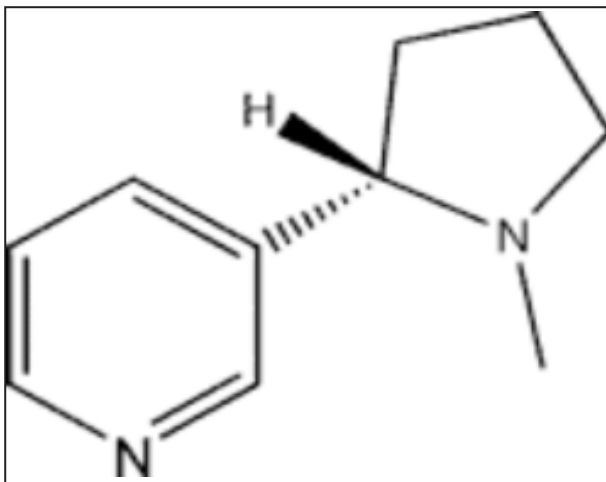


Figure 1. La nicotine est obtenue à partir de la plante de tabac (genre botanique «Nicotina»). Sa formule brute est C10H14N2. Voici sa formule représentée dans l'espace.

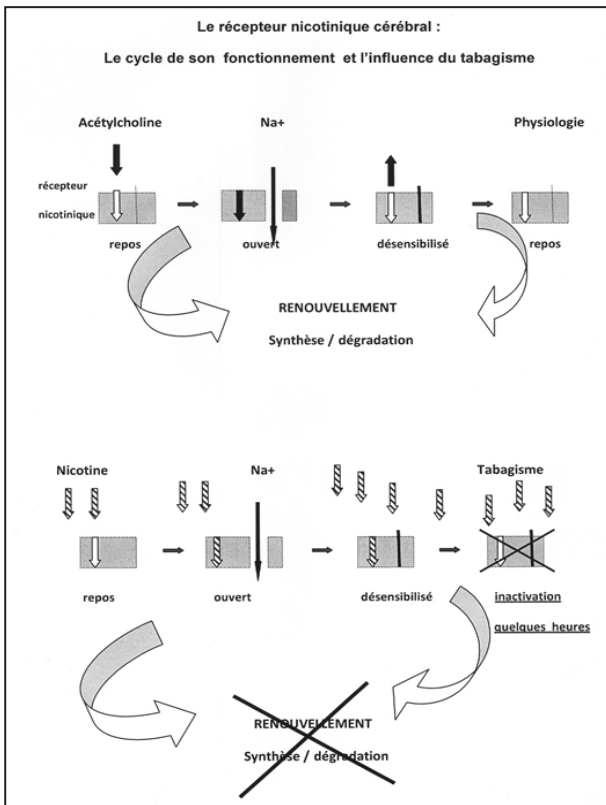


Figure 2. L'acétylcholine est l'agoniste physiologique du récepteur nicotinique. L'acétylcholine induit l'ouverture du canal sodique du récepteur nicotinique, produisant un courant entrant (excitant) de sodium dans la cellule (neurone, cellule musculaire, etc). On observe ensuite une phase de désensibilisation, avant de revenir au stade de repos ou d'être renouvelé. La nicotine est un agoniste pharmacologique puissant du récepteur nicotinique. Chez un fumeur, la nicotine stimule le récepteur nicotinique. Puis le récepteur est inactivé à long terme, et son renouvellement est saturé par la nicotine. La réduction du nombre de récepteurs fonctionnels au niveau cérébral diminue les effets psychotropes de la nicotine. C'est le phénomène de tolérance, qui incite le fumeur à augmenter le nombre de cigarettes fumées afin d'obtenir un effet constant.

tine afin de déterminer la nature de l'innervation autonome et la localisation des synapses

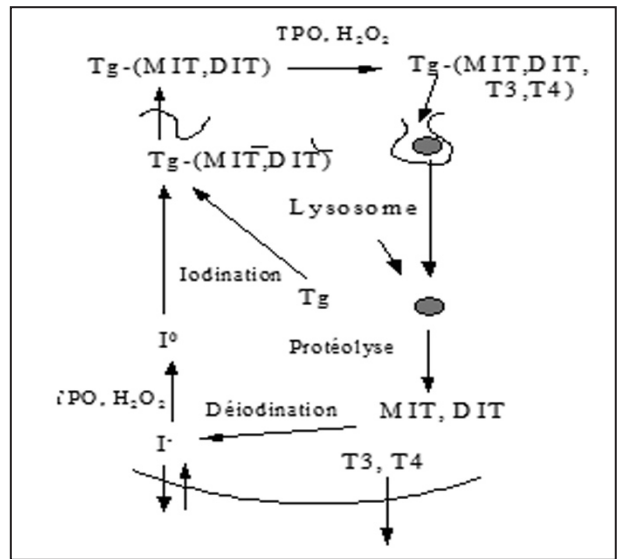


Figure 3. L'absorption d'iode, qui participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes, est inhibée par des ions négatifs ou anions tels que perchlorate, pertechnate et thiocyanate (présent dans la fumée de tabac). Le thiocyanate concurrence ainsi l'entrée d'iode, en empêchant la synthèse des hormones thyroïdiennes.

ganglionnaires de nombreux organes (3). Le concept de récepteur est d'ailleurs issu d'une expérience de Langley dans laquelle il utilisa la nicotine afin de stimuler un muscle privé de son innervation. En 1914, Dale (4) émit l'hypothèse de deux sites d'action différents pour l'acétylcholine. Il les nomma nicotinique et muscarinique, basé sur les sélectivités respectives de ces sites envers la nicotine et la muscarine (alcaloïde extrait de l'amanite tue-mouches).

Dès lors, la nicotine agit sur pratiquement tous les systèmes physiologiques, en se liant aux récepteurs cholinergiques nicotiques, au niveau de la jonction neuromusculaire, des ganglions du système autonome, de la médullo-surrénale et du cerveau, et notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Lorsque l'acétylcholine ou la nicotine se lient au récepteur, celui-ci change de conformation, ce qui ouvre le canal ionique, laissant entrer le sodium à l'intérieur de la cellule en produisant une dépolarisation. Le courant de sodium produit ensuite l'ouverture de canaux calciques, favorisant, par exemple, la sécrétion de catécholamines par la médullo-surrénale, d'hormones par l'antéhypophyse ou d'hormone antidiurétique (ADH) par la posthypophyse (Fig. 2).

Ainsi, en situation expérimentale, la consommation rapide de deux cigarettes à haute teneur en nicotine, accroît les taux sanguins de catécholamines, de prolactine (PRL), d'Adrénocorticotrophine (ACTH), de β-endorphine, d'hormone de croissance (GH), de vasopressine (AVP) et de neurophysine I (5). La sécrétion, notamment

d'ADH, induite par la nicotine, est la base du test de Robinson. Celui-ci sert à différencier le diabète insipide vrai de la potomanie. Dans le premier cas le sujet boit excessivement car il manque d'hormone antidiurétique alors que dans le deuxième, l'excès de boisson est dû à des troubles psychiques. Dans la potomanie, l'intégrité de l'axe neurohypophysaire est donc conservée. Ainsi, la consommation d'une cigarette chez le potomane produit la libération d'ADH déterminant une antidiurèse. Ces effets sur la sécrétion d'hormones observés en aigu ne sont pas nécessairement observés en chronique. Il est donc probable que des situations expérimentales telles que la consommation rapide produisent des concentrations plasmatiques de nicotine très élevées induisant des réponses endocrines très différentes de celles dues à une consommation chronique (6, 7). Le développement d'une tolérance aiguë aux effets de la nicotine pourrait aussi être responsable de cette différence, suivant que l'on observe les effets d'une cigarette isolée ou ceux d'une consommation répétée au cours de la journée.

TABAGISME ET ENDOCRINOPATHIES

TABAGISME ET THYROÏDE

La fonction thyroïdienne est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de la thyrotropine (ou TSH hypophysaire) et du tripeptide libérateur de TSH (TRH hypothalamique).

Le tabagisme interfère avec le métabolisme thyroïdien en produisant des substances (thiocyanates) capables d'inhiber la capture et l'organification des iodures nécessaires à la synthèse d'hormones thyroïdiennes, renforçant ainsi les conséquences délétères d'un apport iodé insuffisant (Fig. 3). Le tabac possède de surcroît un potentiel goitrigène qui s'exprime davantage dans les zones à carence iodée. Les concentrations des hormones thyroïdiennes restent inchangées mais il existe une tendance à la diminution de la TSH. Son implication dans l'apparition d'une hypothyroïdie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite du postpartum) est plus incertaine mais le tabagisme pourrait avoir des effets antithyroïdiens périphériques à l'origine d'une majoration des doses de substitution par hormones thyroïdiennes (8, 9).

D'un point de vue clinique, le tabac est un facteur reconnu de rechute de l'hyperthyroïdie auto-immune dans la maladie de Basedow traitée (9, 10). L'ophtalmopathie basedowienne est par ailleurs plus fréquente et sévère chez les fumeurs

que chez les non fumeurs. En outre, pour certains auteurs, il y a une corrélation entre le degré et la durée du tabagisme et la sévérité de l'ophtalmopathie basedowienne. Le tabagisme pourrait influencer l'orbitopathie dans la maladie de Basedow par des effets irritatifs directs de la fumée et de ses composants toxiques ou en modulant les réactions immunes qui déclenchent l'ophtalmopathie. Dans une étude randomisée, le tabagisme semble également diminuer l'efficacité de la radiothérapie orbitaire et du traitement par corticoïdes communément utilisés dans cette affection auto-immune (10).

Finalement, qu'il soit actif ou passif, le tabagisme exerce des effets délétères sur la thyroïde foetale. Les taux de thyroglobuline et de thiocyanates sont plus élevés chez les enfants de parents fumeurs. La taille de la thyroïde est augmentée chez les enfants dont la mère fumait (8-9). Pour cette raison, le tabagisme doit constituer une contre-indication absolue pendant la grossesse, mais également comme nous le verrons plus loin, dans la période immédiate préconceptionnelle et postnatale.

TABAGISME ET FONCTION REPRODUCTIVE

La fonction sexuelle et la fertilité chez l'homme et la femme, sont sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Le peptide hypothalamique LHRH stimule la libération de la LH et FSH hypophysaires. Alors que la LH module principalement la sécrétion des stéroïdes sexuels, le rôle de la FSH est de favoriser la gamétogénèse (11, 12).

Des données biologiques, expérimentales et épidémiologiques indiquent que le tabagisme est responsable de 13 % des causes d'infertilité chez la femme. De plus, le tabac est associé à une augmentation du risque d'avortements, de grossesses ectopiques et de bas poids du bébé à la naissance. Une mutagénèse maternelle et foetale induite par le tabac a été impliquée pour expliquer les deux premiers phénomènes, alors qu'une diminution de la perfusion placentaire et des apports d'oxygène sont responsables du bas poids (<2,5 kg) à la naissance. Bien que ces seules données semblent suffisantes pour considérer le tabagisme comme une contre-indication en vue d'une grossesse, d'autres données viennent renforcer ce concept.

En effet, des morbidités postnatales ont également été décrites : le risque de décès postnatal est augmenté chez les bébés des mères fumeuses. Notamment, le syndrome de mort subite du nouveau né est étroitement lié à l'exposition tabagique *in utero* et postnatale. Les conséquences à long terme de cette exposition *in utero* semblent toucher par ailleurs la fertilité de ces enfants. Ainsi, les hommes issus de

mères fumeuses ont une réduction de 25 % de spermatozoïdes, lorsqu'ils sont comparés aux hommes non exposés. Finalement, le temps de survenue de la ménopause semble accéléré de un à quatre ans chez les patientes qui fument (13, 14).

Chez l'homme adulte, les paramètres quantitatifs et qualitatifs de sperme sont diminués chez les fumeurs lorsqu'ils sont comparés aux non-fumeurs. Une méta-analyse indique une réduction de 12 à 17% de la densité spermatique chez les hommes fumeurs (15).

D'un point de vue de la reproduction, le tabagisme se révèle comme un facteur nocif aussi bien chez l'homme que chez la femme. En médecine reproductive, le conseil à délivrer aux patients est celui d'arrêter de fumer, d'autant plus chez ceux qui nécessitent une reproduction assistée. En effet, une méta-analyse récente confirme, à l'instar de la population de femmes normales fumeuses, une augmentation de la mortalité périnatale, une diminution du taux de grossesse, une augmentation d'avortements spontanés et de grossesses ectopiques par cycle de reproduction assisté (16).

CONCLUSION

Le tabac, par le biais de la nicotine et d'autres toxiques libérés dans la fumée, tels que les thiocyanates, a un effet direct et souvent délétère sur le fonctionnement neuroendocrinien, thyroïdien et reproducteur. Ces effets délétères du tabac touchent adultes et adolescents, mais chez les femmes enceintes qui fument, on démontre également des effets négatifs sur le déroulement de la grossesse et du fœtus. Ceci constitue donc un enjeu majeur de santé publique, qui doit intéresser l'ensemble des acteurs de la santé.

Nous saluons donc une campagne qui va dans ce sens, venant du Service Fédéral de Santé Publique et de l'INAMI. Elle a pour objet de mobiliser les différents acteurs de la Santé pour orienter au mieux leurs patients fumeurs. A partir du 1^{er} octobre 2009, la consultation d'aide à l'arrêt tabagique auprès d'un médecin ou d'un tabacologue reconnu bénéficie d'un remboursement partiel. Chez les femmes enceintes, cette intervention reste fixée à 30 euros et ce pour un total de huit séances par grossesse.

A notre échelle individuelle et en tant que praticiens, des mesures simples sont également disponibles. Les deux questions : «est-ce que vous fumez?», puis «voulez-vous arrêter de fumer?», quand elles sont posées par un professionnel de la santé et suivies d'un conseil minimal empathique, augmentent le succès d'arrêt à long terme (17).

REMERCIEMENT

Avec le soutien du FNRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tordeurs D, Salmon Y, Zdanowicz, Reynaert C.— *Vaisseaux, cœur et poumons*, 2009, **14**, 123-127.
2. Musée du tabac d'intérêt national.— Maison Peyrère de Place du Feu, 24100 Bergerac, France.
3. Langley JN.— On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. *J Physiol*, 1905, **33**, 374-413.
4. Dale HH.— The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1914, **6**, 147-190.
5. Seyler LE Jr, Pomerleau OF, Fertig JB, et al.— Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav*, 1986, **24**, 159-162.
6. Benowitz NL, Kuyt F, Jacob PIII.— Influence of nicotine on cardiovascular and hormonal effects of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, **36**, 74-81.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, et al.— Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid*, 2002, **12**, 69-75.
8. Gasparoni A, Autelli M, Ravagni-Probizer MF, et al.— Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *Eur J Endocrinol*, 1998, **138**, 379-382.
9. Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, et al.— Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, **98**, 65-68.
10. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al.— Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med*, 1998, **129**, 632-635.
11. Valdés-Socin H, Salvi R, Daly A, et al.— Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2619-2625.
12. Valdés-Socin H, R Salvi R, Thiry A, et al.— Testicular effects of isolated luteinizing hormone deficiency and reversal by long-term human chorionic gonadotropin treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**, 3-4.
13. Khalife, H. Valdés-Socin H, Beckers A.— Controverses thérapeutiques : le traitement de la maladie de Basedow. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 606-610.
14. Smoking and infertility.— Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*, 2008, **90**, S254-S259.
15. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS.— Cigarette smoking and sperm density : a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1994, **61**, 35-43.
16. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, et al.— Ledger Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum. Reprod*, 2009, **15**, 31-34.
17. Law M, Tang JL.— An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med*, 1995, **155**, 1933-1941.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.