

médecine/sciences 1999 ; 15 : 573-5

Les méfaits du tabac en Chine

Le tabac est actuellement, dans le monde, une des rares causes de décès dont l'augmentation est rapide. On estimait le nombre de morts dus au tabac à environ 3 millions en 1990. Cette augmentation est particulièrement forte dans les pays en développement d'Asie, d'Afrique, d'Amérique du Sud, pays dans lesquels le nombre des fumeurs pourrait approcher le milliard, alors qu'elle aurait tendance à se ralentir dans les pays industrialisés, sans doute sous l'effet de l'information. C'est pourquoi il n'est pas sans intérêt de connaître quelques chiffres relatifs à la Chine. La population chinoise représente, en effet, environ 20 % de l'humanité, et les Chinois fument 30 % des cigarettes consommées dans le monde. Deux études récentes, l'une rétrospective, l'autre prospective, permettent de se faire une idée de l'ampleur du problème [1, 2]. La première de ces études a recensé, dans 24 villes dispersées sur tout le territoire et dans 74 zones rurales, la cause de décès de près d'un million de morts entre 1986 et 1988 : cancer, maladie respiratoire ou accident vasculaire d'une part (0,7 million), autres causes variées par ailleurs (0,2 million). Ce recensement des causes de décès a été comparé, par interrogation de la famille, aux habitudes de chacun en matière de tabac. La proportion de morts par cancer du poumon, avérée trois fois supérieure dans le premier groupe, permettait donc d'inférer une relation de cause à effet dans la même proportion. Les décès étaient par ailleurs classés en fonc-

tion de l'âge, entre 35 et 69 ans, ou plus tardifs. Une constatation incomplètement expliquée a été l'extrême variabilité, de 1 à 10, observée d'une ville à l'autre ; pour des raisons mal déterminées, liées peut-être au chauffage domestique ou à des fumées locales, les cancers du poumon étaient parfois fréquents même chez les non-fumeurs, demeurant cependant partout trois fois plus

nombreux chez les fumeurs. Le risque, par ailleurs, semble ne toucher que les hommes ; les femmes chinoises fument peu. L'excès de morts par cancer (poumon, œsophage, foie) atteint 51 %. Il faut noter, aussi, le très important excès de morts de causes respiratoires non néoplasiques (emphysème, tuberculose pulmonaire) chez les fumeurs : + 31 %. Au total, parmi les morts



Figure 1. Localisation des sites où furent étudiées sur chacun les causes de mort de 100 000 personnes entre 1986 et 1988. 24 villes et 74 zones rurales (points rouges).

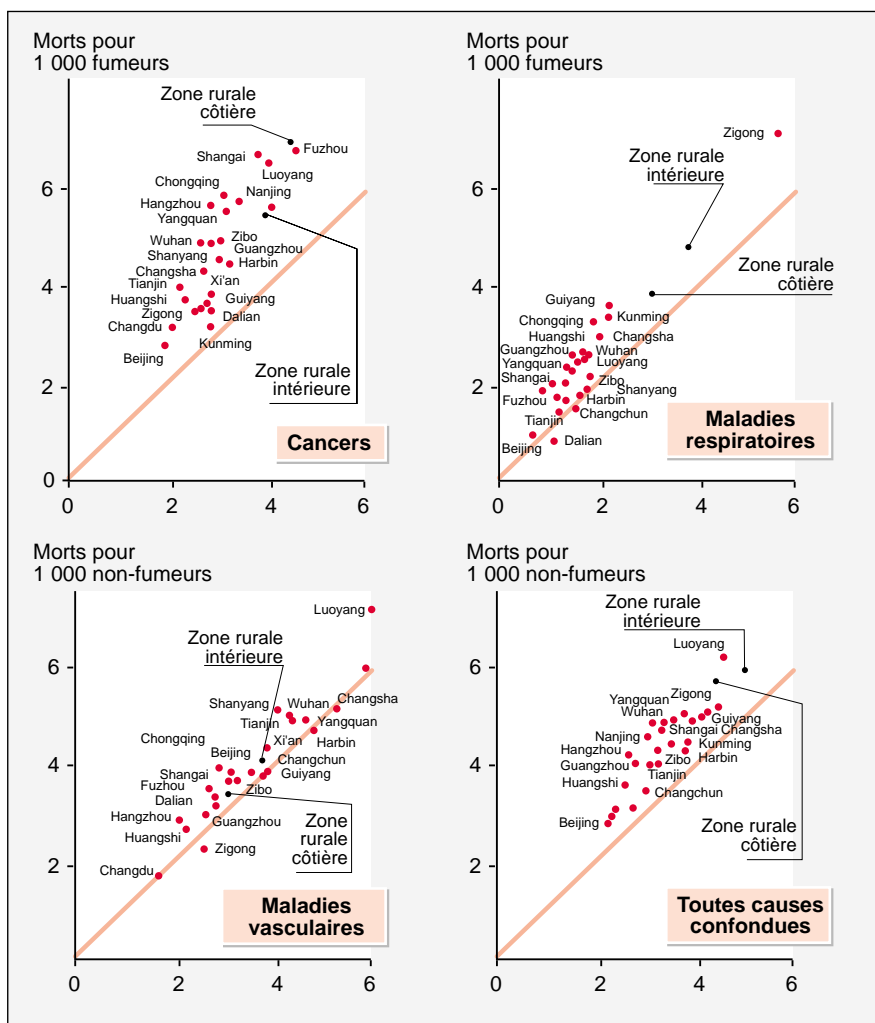


Figure 2. **Comparaison des taux de mortalité des hommes fumeurs et non-fumeurs entre 25 et 69 ans.**

attribuées au tabac, 15 % sont dues au cancer du poumon et 45 % aux maladies obstructives pulmonaires chroniques. L'étude prospective, de son côté, a comporté l'interrogatoire d'environ 250 000 adultes qui doivent être suivis sur le long terme pendant les décennies à venir. Elle a, dans ses premiers résultats, confirmé l'étude rétrospective.

Si l'on veut essayer de comprendre et de prévoir l'évolution de ce risque dans les années à venir, on peut le faire par analogie avec les observations faites dans les pays industrialisés [3]. Les études épidémiologiques faites en Occident ont montré le très long délai, de plusieurs décennies, entre la cause et le plein effet. Le

tabac est un risque grave pour le fumeur et pourrait représenter jusqu'à la moitié des causes de son décès, mais cela seulement chez le fumeur invétéré, qui a commencé comme jeune adulte et ne s'est pas interrompu. Parmi les décès dus au tabac, la moitié se situerait à un âge moyen, de 35 à 69 ans, l'autre moitié serait plus tardive. Les études prospectives, qui n'ont pas envisagé un délai suffisamment long qui est de l'ordre du demi siècle, ont donc pu sous-évaluer la responsabilité du tabac comme cause statistique de décès.

Dans les pays industrialisés, l'usage du tabac est devenu populaire pendant la première moitié du vingtième siècle, et l'augmentation impor-

tante des décès qu'on peut lui attribuer s'est fait sentir dans la seconde moitié du siècle. Si l'on prend, entre autres, l'exemple des États-Unis, la consommation moyenne de cigarettes par adulte a été de 1, 4, et 10 par jour dans les années 1910, 1930, et 1950. C'est la même consommation moyenne de 1, 4, et 10 cigarettes par jour, que l'on retrouve en Chine en 1952, 1972, et 1992, soit plus de 40 ans plus tard. Or, des études statistiques menées aux États-Unis ont évalué le rôle du tabac dans les décès observés entre 35 et 69 ans ; la proportion se serait élevée de 12 % en 1950 à 33 % en 1990. Si les mêmes délais sont appliqués à la consommation de cigarettes en Chine, on constate qu'en 1990 on a pu attribuer au tabac la responsabilité de 12 % des décès d'hommes adultes. On est alors en droit de faire une extrapolation. En 2030, soit 40 ans après cette première constatation, et si la consommation ne faiblit pas, c'est un tiers des décès d'hommes qui seront dus au tabac. Autre mode de calcul, si l'on considère que deux tiers des jeunes Chinois sont des fumeurs de cigarettes, et si la moitié d'entre eux est tué par cette habitude, on aboutit au même résultat, un tiers de la population masculine. On peut prévoir 1 million de morts annuelles pendant la première décennie du siècle, 2 millions vers 2025, et jusqu'à 3 millions au milieu du siècle, soit 100 millions pour l'ensemble des 50 premières années du millénaire. Les femmes fument peu, nous l'avons dit, leur mortalité pourrait donc diminuer, et le tabac s'avérer une cause majeure de la différence d'espérance de vie entre les sexes. Ces données quantitatives sont évidemment le fait majeur, et le plus redoutable. Il n'est toutefois pas sans intérêt de constater que les causes de décès imputables au tabac semblent ne pas être les mêmes en Chine et dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, on redoute les troubles vasculaires et les infarctus plus que l'emphysème pulmonaire. C'est ce dernier, souvent compliqué de tuberculose, qui représente 50 % des risques en Chine, avec les can-

cers de l'œsophage, de l'estomac, du foie (5 % à 8 % chacun).

La constatation de ces longs délais pose évidemment un problème majeur de prise en charge, si on veut un résultat observable dans un futur pas trop lointain. Ce sont les adultes déjà fumeurs dont il faudrait obtenir qu'ils s'interrompent, et on sait que cette interruption est efficace [4] ; la mise en garde de la jeunesse, qui est également une nécessité, ne pourra se traduire, en effet, que d'ici un demi-siècle. Et, si la Chine a servi de modèle parce que l'étude y a été faite, il est évident que le même problème se pose dans

de nombreux pays en développement : en Inde, au Mexique, en Égypte, en Afrique du Sud, pour n'en citer que quelques-uns, le jeune adulte, affronté à trop de problèmes, s'en évade dans la cigarette qu'il se procure facilement et qui n'est pas chère ■

Dominique Labie

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.

RÉFÉRENCES

1. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, *et al.* Emerging tobacco hazards in China : 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1411-22.
2. Niu SR, Yang GH, Chen ZM, *et al.* Emerging tobacco hazards in China : 2. Early mortality results from a prospective study. *Br Med J* 1998 ; 317 : 1423-4.
3. Peto R, Chen ZM, Boreham J. Tobacco - the growing epidemic. *Nat Med* 1999 ; 5 : 15-8.
4. Bursaux E. Oui, le tabac est encore plus mauvais pour la santé que vous ne le pensiez ! *Med Sci* 1994 ; 10 : 1318-9.

TIRÉS À PART

D. Labie.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Les lymphocytes B ont besoin de la phospho-inositide 3-kinase.

Les phospho-inositide 3-kinases (PI3K) de classe I sont responsables de la production de phosphatidylinositol (PtdIns)-3,4,5-P₃, seconds messagers qui contrôlent de nombreux événements tels que la transmission du signal et le trafic membranaire (*m/s* 1997, n° 4, p. 608). Toutes les PI3K de classe I existent sous forme d'hétérodimères constitués de deux sortes de sous-unités, p110 et p85. Il existe quatre isoformes de p110 (α , β , γ et δ) codées par des gènes différents. Les sous-unités catalytiques p110 α , β et δ s'hétérodimérisent avec des sous-unités régulatrices dont les isoformes canoniques sont p85 α et p85 β . Ces protéines modulaires sont constituées d'une région amino-terminale comprenant un domaine SH3 et un domaine d'homologie des protéines rhoGAP, et d'une région carboxy-terminale portant deux domaines SH2. Le gène codant pour p85 α code également pour deux isoformes (p50 α et p55 α) dépourvues de la région amino-terminale. Enfin, il existe un troisième gène codant pour une forme unique p55 γ . Il ne semble pas exister de sélectivité d'association au sein d'un hétérodimère.

L'inactivation génique du gène codant pour p85 α , qui constitue la forme la plus abondante, vient d'être réalisée simultanément par deux groupes [1, 2]. Dans un cas, la production de p85 α , p55 α et p50 α est abolie, alors que dans l'autre cas la synthèse des deux isoformes tronquées est préservée. Le développement embryonnaire de ces souris est normal mais elles meurent plus ou moins rapidement après la naissance. L'analyse du rôle de p85 α dans le développement lymphocytaire a été réalisée, soit directement [1], soit par le système de complémentation, par des cellules ES homozygotes pour la mutation, de blastocystes de souris *RAG2*^{-/-} qui sont incapables de réarranger les gènes des récepteurs de l'antigène et ne produisent ni cellules T ni cellules B mûres [2]. Le phénotype majeur observé est une réduction massive du nombre de cellules B mûres, une disparition des lymphocytes B péri-tonéaux et un blocage partiel de la différenciation au moment de la transition entre les compartiments pro- et pré-B. Les lymphocytes B mûres de ces souris présentent, en outre, un déficit dans leur réponse proliférative à divers stimulus. Ces souris ne sont plus capables de pro-

duire une réponse à un antigène indépendant des lymphocytes T et une des deux souches mutantes présente une réduction des concentrations sériques d'immunoglobulines. Ce phénotype est très proche de celui des souris *xid* (*X-linked immunodeficiency*) qui résulte d'une mutation du gène codant pour la tyrosine kinase BTK (*Bruton tyrosine-kinase*, également mutée chez l'homme dans le XLA, un déficit immunitaire B sévère [3]), et souligne l'importance, pour son activation, du recrutement de BTK à la membrane plasmique par le biais de la liaison de son domaine PH au PtdIns-3,4,5-P₃ produit par l'action de la PI3K. Ces études indiquent également que les autres sous-unités adaptatrices n'ont pas une fonction redondante dans les cellules B (en particulier p85 β) alors que dans le cas des cellules T une telle compensation existe, en particulier dans la réponse à une stimulation par la molécule CD3.

[1. Suzuki H, *et al.* *Science* 1999 ; 283 : 390-2.]

[2. Fruman DA, *et al.* *Science* 1999 ; 283 : 393-7.]

[3. De Saint-Basile G, Fischer A. *Med Sci* 1992 ; 8 : 562-71.]