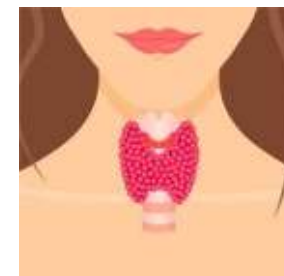




TABAC et THYROÏDE



Michel Underner

Pneumologue – Tabacologue

Unité de Recherche Clinique (Pr N. Jaafari)

C.H. Henri Laborit Poitiers

mike.underner@orange.fr



L'auteur déclare que ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac et qu'il n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l'industrie de la cigarette électronique. *Liens d'intérêts* : collaborations pour participation à des congrès ou symposium sur invitation avec Pfizer, Pierre Fabre, Novartis.

CSFT Reims - 25 & 26 novembre 2021



Tabagisme et fonction thyroïdienne (1)

- **Diminution du taux sérique de la TSH** (thyroïdostimuline ou *thyroid-stimulating-hormone*) chez les F-actu.

[H et F] (vs. JF) [Belin 2004, Jorde 2006, Asvold 2007].

- Cet effet :

- ✓ Est dose-dépendant [Asvold 2007]

- ✓ Diminue lentement après l'arrêt du tabac (5 à 18 années plus tard) [Asvold 2007]

- ✓ S'accompagne d'une **légère ↗** des taux sériques de **T3 libre** (triiodothyronine) et de **T4 libre** (thyroxine) [Jorde 2006, De Pergola 2010]

Belin RM. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6077-86. - **Jorde R.** Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;14:343-7.
Asvold BO. Eur J Endocrinol. 2007;156:181-6. **De Pergola G.** J Endocrinol Invest. 2010;33:815-8.

Michel Underner



Tabagisme et fonction thyroïdienne (2)

- La \searrow de la TSH n'est pas corrélée à l'apport iodé :
 - ✓ Au Danemark : la \searrow de la TSH chez les F-actu. n'était pas modifiée après (vs. avant) l'obligation légale d'iodisation du sel en 2000 [Vejbjerg 2008].
- **Physiopathologie ? : activation du SN sympathique** $\Rightarrow \nearrow$ de la synthèse des hormones thyroïdiennes [Melander 1977 et 1978].

Melander A. Endocrinology. 1977 ;101:1228-37. - **Melander A.** Endocrinol Invest. 1978;1:175-7.

Michel Underner

Taille thyr



Tabagisme et taille de la thyroïde

- Chez les F-actuels, on note une **augmentation légère à modérée de la taille de la thyroïde** (de 1 à 3 ml) [Barrère 2000] ; toutefois, cet effet :
 - **Est limité aux régions/pays avec déficit en apport iodé** [Gomez 2000, Knudsen 2002, Karatoprak 2012].
 - Est partiellement réversible après supplémentation en iode (ex: Suède) [Vejbjerg 2008, Ittermann 2008].
 - Est moins important chez les ex-fumeurs [Barrère 2000]
- **Physiopathologie : diminution de la captation thyroïdienne de l'iode par les thiocyanates** de la fumée de tabac [Tonacchera 2004].

Barrère X. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52:273-8. - **Gómez JM.** Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53:629-34.

Knudsen N. Thyroid. 2002;12:879-88. - **Karatoprak C.** Ann Endocrinol (Paris). 2012;73:542-5.

Vejbjerg P. Eur J Epidemiol. 2008;23:423-9. - **Ittermann T.** Eur J Endocrinol. 2008;159:761-6. - **Tonacchera M.** Thyroid. 2004;14:1012-9.

Michel Underner

goitres



Tabagisme et goitres non toxiques

- Association significative positive entre tabagisme actuel et :

- ✓ **Goitres palpables** [Knudsen 2002]
- ✓ **Goitres non toxiques** [Ericsson 1991, Galanti 2005]
- ✓ **Goitres multinodulaires non toxiques** [Knudsen 2002]



- Cet effet est dose-dépendent [Knudsen 2002].
- Il disparaît après l'arrêt du tabac [Knudsen 2002]
- Il est plus marqué dans les pays/régions avec déficit en apport iodé [Knudsen 2002]
- **Physiopathologie : diminution de la captation de l'iodure par les thiocyanates** de la fumée de tabac (action « goitrogénique » des thiocyanates).

Knudsen N. Thyroid. 2002;12:879-88. - **Ericsson UB.** J Intern Med. 1991;229:67-71. - **Galanti MR.** J Intern Med. 2005;258:257-64.

Michel Underner

Hypothy



Tabagisme et hypothyroïdie (1)

- **Le tabagisme actuel diminue le risque d'hypothyroïdie** [Belin 2004, Cho 2010, Mehran 2012]
 - En Norvège, la HUNT study [Asvold 2007] : F-actu vs. JF
 - L'effet est significatif chez les femmes (OR = 0,60 ; IC95% : 0,38-0,95), **mais pas chez les hommes (OR = 0,51 ; IC95% : 0,15-1,73)**
 - Pas de différence significative entre ex-F et JF
- **Le tabagisme actuel diminue le risque d'hypothyroïdie auto-immune**
 - Une ↘ de 40% du risque de **thyroïdite de Hashimoto**, avec diminution des auto-anticorps anti-TPO (anti-thyroperoxydase) et anti-Tg (anti-thyroglobuline) [Strieder 2003, Mehran 2012]

Belin RM. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6077-86 - Cho NH. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73:264-70.

Mehran L. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012;120:80-3. - Asvold BO. Eur J Endocrinol. 2007;156:181-6. – Strieder TG. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59:396-401.

Michel Underner



Tabagisme et hypothyroïdie (2)

- Cette ↘ du risque d'hypothyroïdie est dose-dépendant
 - ✓ Et disparaît en 3 à 10 ans après arrêt du tabac [Effraïmidis 2009, Carle 2012]
- **Physiopathologie :**
 - ✓ La nicotine activerait les récepteurs nicotiques alpha 7 des cellules immunitaires (lymphocytes T CD4+, cellules dendritiques, macrophages), avec passage d'une réponse auto-immune pathogène de type Th1 vers une réponse de type Th17 ou vers une réponse protectrice Th2 [Wang 2010, Nizzi 2009]
 - ✓ L'anatabine (alcaloïde du tabac) ↘ l'incidence et la sévérité de la thyroïdite auto-immune expérimentale induite par la thyroglobuline [Caturegli 2012]

Effraïmidis G. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1324-8. - Carlé A. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77:764-72.

Wang DW. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335:553-61. - Nizzi E. J Immunol. 2009;183:6681-8 - Caturegli P. Endocrinology. 2012;153:4580-7.

Michel Underner

Hyperthyr



Tabagisme et hyperthyroïdie (1)

- Le tabagisme actuel **majoré nettement le risque de Maladie de Basedow** (*Graves' disease*)
- ✓ Méta-analyse de Vestergaard : OR = **3,30** (IC95% : 2,09-5,22)
- ✓ Le tabagisme vie entière (F-actu + Ex-F) **majoré davantage le risque d'ophtalmopathie basedowienne (OPH-B)** [*Graves' ophthalmopathy*] : OR = **4,40** (IC95% : 2,88-6,73) [Vestergaard 2002]
- Ces effets sont **dose-dépendants** [Pfeilschifter 1996, Holm 2005]
- Sont **plus importants chez les femmes que chez les hommes**
- Disparaissent 4 ans environ après l'arrêt du tabac [Pfeilschifter 1996, Asvold 2007]

Vestergaard P. *Thyroid*. 2002;12:69-75. - Holm IA. *Arch Intern Med*. 2005;165:1606-11.
Pfeilschifter J. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:477-81. - Asvold BO. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:181-6.

Michel Underner



Tabagisme et hyperthyroïdie (2)

Le tabagisme actuel est significativement associé à :



- Un risque plus élevé de **rechutes de Maladie de Basedow** [Glinoeur 2001, Kimball 2002, Nedrebo 2002]
- Un risque plus \nearrow **d'ophtalmopathie basedowienne (OPH-B)** (dont l'exophtalmie) après Tt par Iode I3I
- Une **évolution moins favorable après Tt de l'OPH-B** (corticostéroïdes ou irradiation rétrobulbaire)

[Bartalena 1998, Thornton 2007, Träisk 2009]

Glinoeur D. Eur J Endocrinol. 2001;144:475-83. - Kimball LE. J Endocrinol Invest. 2002;25:152-7.
Nedrebo BG. Eur J Endocrinol. 2002;147:583-9. - Bartalena L. Ann Intern Med. 1998 ;129:632-5.
Thornton J. Eye (Lond). 2007;21:1135-45. - Träisk F. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3700-7.



Tabagisme et hyperthyroïdie (3)

Physiopathologie

- Tabac => stimulation de la réponse immunitaire de type Th2 => \nearrow du risque de maladie de Basedow [Arnson]
- En culture, les **fibroblastes orbitaires humains** exposés à des extraits de fumée de cig. augmentent la production **d'acide hyaluronique** et **l'adipogénèse** [Cawood 2007]

Arnson Y. *J Autoimmun.* 2010;34:258-65. - **Cawood TJ.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:59-64.

Michel Underner

K thy



Tabagisme et cancer de la thyroïde (K-Thy.) [1]

- **Le tabagisme diminue le risque de cancer de la thyroïde (K-Thy.) !**
- Méta-analyse de Cho [2014] (31 études, 15 pays différents) : diminution du risque de K-Thy.
 - ✓ Chez les fumeurs vie entière : RR = 0,79 (IC95 % : 0,70-0,88)
 - ✓ Chez les F-actu. : RR = 0,74 (IC95 % : 0,64-0,86)
 - ✓ ...mais pas chez les Ex-F : RR = 1,01 (IC95 : 0,92-1,10)

Cho YA. Cancer Causes Control. 2014 ;25:1187-95.

Michel Underner



Tabagisme et cancer de la thyroïde [2]

- **Le tabagisme diminue le risque de cancer de la thyroïde (K-Thy.) ! [Cho 2014]**
- Cette diminution du risque :
 - ✓ Est dose-dépendant
 - ✓ Est retrouvé **chez les F et les H.** [Mack 2003]
 - ✓ Est plus important pour les **K papillaires** que pour les K folliculaires [Kitahara 2012]
 - ✓ Peut disparaître après l'arrêt du tabac

Cho YA. Cancer Causes Control. 2014 ;25:1187-95.
Mack WJ. Cancer Causes Control. 2003;14:773-85.
Kitahara CM. Cancer Causes Control. 2012;23:1615-24.

Michel Underner



Tabagisme et K-Thy. [3] : différences entre H et F ?

Etude de cohorte sud-coréenne de Cho [2018] :

- 96 855 adultes, suivis pendant 6 ans
- **Hommes** : association entre tabagisme actuel (et Nb de PA) et diminution du risque de K-Thy.
(effet dose-dépendant)
 - ✓ F-actu vs. JF : HR = 0,58 (IC95% : 0,45-0,75)
 - ✓ ...mais pas chez les Ex-F (vs. JF) : HR = 0,93 (IC95% : 0,73-1,18)
 - ✓ L'association reste significative après ajustement sur le taux de TSH et l'IMC.
- **Femmes** : pas d'association entre tabagisme actuel et diminution du risque de K-Thy.

Cho A. Br J Cancer. 2018;119:638-45.

Michel Underner



Tabagisme et cancer de la thyroïde [4]

- L'étude cas-témoin de Guignard, en [Nouvelle-Calédonie](#), est intéressante
- Population multiethnique, avec une incidence très élevée des K-Thy., notamment chez les femmes mélanésiennes (↗ prévalence de l'obésité)
- Diminution du risque de K-Thy. chez les fumeurs
- Or, **l'obésité = FR de K-Thy. chez H et F** pour les K papillaires et folliculaires [Kitahara 2011]
- Etude de Guignard : association fortement positive entre K-Thy. et IMC chez les femmes mélanésiennes âgées de 50 ans ou plus (si $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$: OR = 5,5 (IC95% : 1,5-20,3), avec une relation dose-réponse.

Guignard R. *Am J Epidemiol.* 2007;166:1140-9. – **Kitahara CM.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:464-72.



Tabagisme et cancer de la thyroïde [5]

- Physiopathologie de la diminution du risque de K-Thy. chez les fumeurs :

hypothèses :

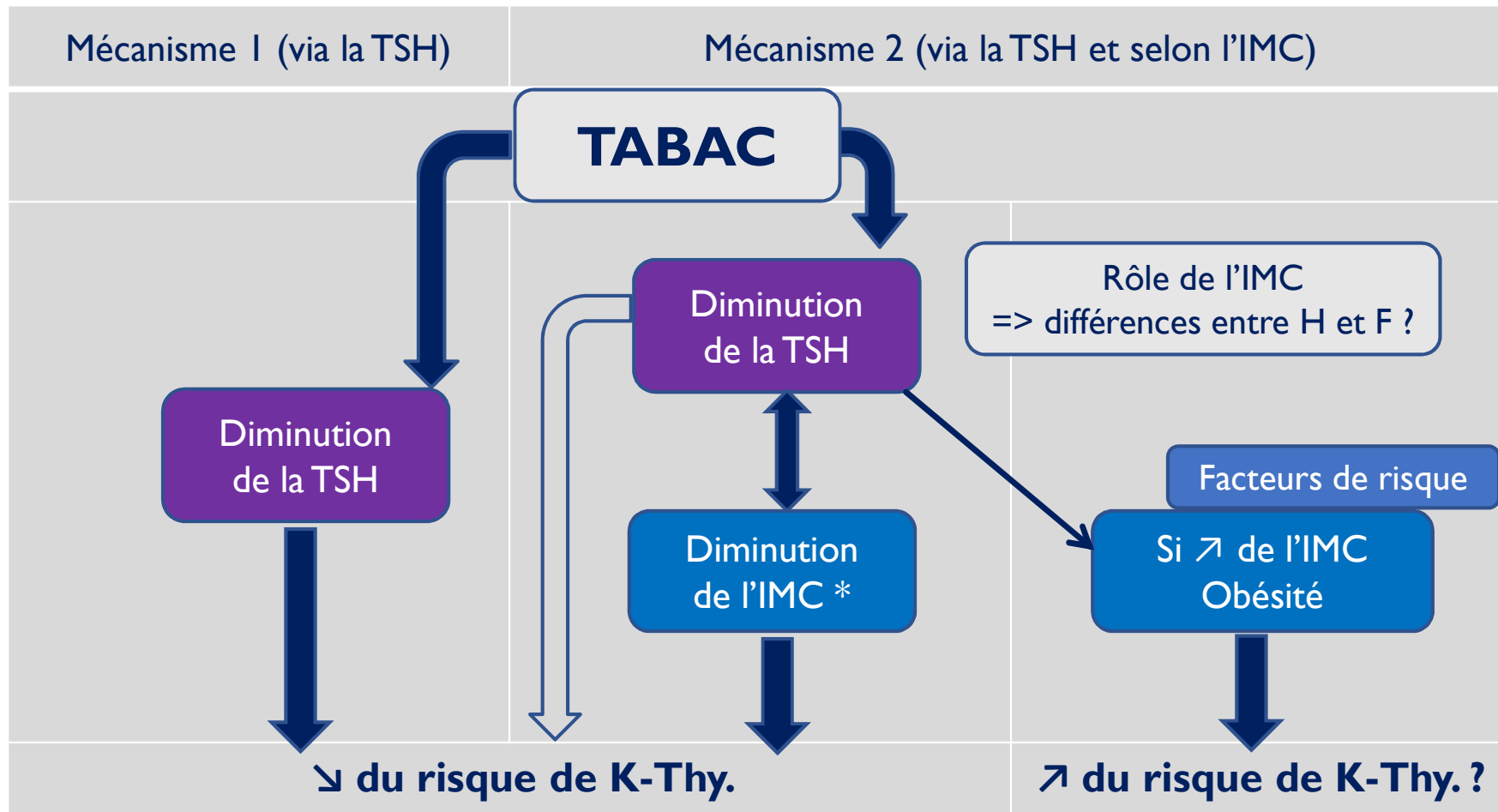
- ✓ Effet anti-oestrogénique du tabac +/-
- ✓ **Diminution du taux de TSH**
- ✓ **Diminution de l'IMC chez les F-actu.**

Cho YA. Cancer Causes Control. 2014 ;25:1187-95. Kitahara CM. Cancer Causes Control. 2012;23:1615-24.

Michel Underner



Physiopathologie : relation entre tabagisme et K-Thy.



Guignard R, et al. *Am J Epidemiol.* 2007;166:1140-9.

Michel Underner

* L'IMC est diminué chez les fumeurs (vs. JF)



CONCLUSION - En pratique, le tabagisme est associé :

- A une forte \nearrow du risque (1) de Maladie de Basedow et d'ophtalmopathie basedowienne [OPH-B] (F > H),
(2) de rechutes, (3) d'évolution moins favorable après Tt de l'OPH-B
- A une \searrow du risque de cancer de la thyroïde (K-Thy.) ; \searrow plus importante pour les K papillaires vs. folliculaires ; discordances entre H et F (rôle de l'IMC / de l'obésité ?)
- A une \searrow du risque d'hypothyroïdie et d'hypothyroïdie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto)
- A un \searrow de la TSH et d'une légère \nearrow des taux sériques de T3 et T4 libres
- A une légère \nearrow de la taille de la thyroïde (H > F) dans les régions/pays avec déficit en apport iodé
- A une \nearrow de la prévalence des goitres : palpables, non toxiques (homogènes ou multinodulaires), plus marquée dans les pays/régions avec déficit en apport iodé

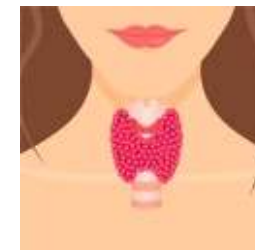
Michel Underner



Merci de votre attention

Remerciements :

- Gérard Peiffer (Metz)
- Jean Perriot (Clermont-Ferrand)



Pour en savoir plus : Underner M, Hadjadj S, Beauchant M, et al.
Effets du tabagisme sur la thyroïde, le tube digestif, le rein et l'os.
Rev Mal Respir. 2008;25(10):1261-78.

Michel Underner



ANNEXES

Michel Underner



Tabagisme et cancer de la thyroïde (K-Thy.)

- **Le tabagisme diminue le risque de cancer de la thyroïde (K-Thy.) !**
- Mack [2003] : analyse poolée de **14 études cas-témoins** (USA, Europe, Asie)
 - ✓ Diminution du risque de K-Thy. chez les F-actu. (vs. JF) : OR = 0,6 (IC95% : 0,6-0,7)
 - ✓ ...mais pas chez les Ex-F : OR = 0,9 (IC95% : 0,8-1,1)
 - ✓ Ces résultats sont retrouvés **chez les F et les H.**

Mack WJ. Cancer Causes Control. 2003;14:773-85.

Michel Underner



Tabagisme et cancer de la thyroïde (K-Thy.)

- De même : Kitahara [2011] : analyse poolée de **5 études prospectives (USA)** :
 - ✓ Diminution du risque de K-Thy. chez les F-actu. (vs. JF) : HR = 0,68 (IC95% : 0,55-0,85)
 - ✓ ...mais pas chez les Ex-F (vs. JF).
 - ✓ Plus l'intensité, la durée du tabagisme et le Nb de PA sont importants, plus la réduction du risque est élevée chez les F-actu.

Kitahara CM. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:464-72.

Michel Underner



Tabagisme et K-Thy - Physiopathologie

■ Mécanisme 1 (via la TSH) : tabac => diminution de la TSH

- ✓ Or, association positive entre TSH et risque de K-Thy.
- ✓ Donc, diminution de la TSH => diminution du risque de K-Thy.

■ Mécanisme 2 (via TSH et IMC) : tabac => diminution de la TSH

- ✓ Or, association positive entre IMC et TSH ; une diminution de la TSH est associée à une diminution de l'IMC (IMC plus faible chez les fumeurs vs. JF)

- ✓ De plus, association fortement positive entre K-Thy. et IMC

; diminution de l'IMC => diminution du risque de K-Thy.

- Ceci montre (1) la complexité de la relation entre tabac et diminution du risque de K-Thy. et (2) le rôle du surpoids/obésité dans la pathogénie du K-Thy. chez les femmes après la ménopause.

Michel Underner