UNIVERSITE PARIS XI
Faculté de médecine Paris-sud

UNIVERSITE PARIS XII
Faculté de médecine de Créteil

DIPLOME INTERUNIVERSITAIRE DE TABACOLOGIE
2003-2004

MEMOIRE

par le

Docteur Françoise Le Cousse-Bouvier

Médecin généraliste

Relations entre tabac et maladies ophtalmologiques : essai de synthèse des connaissances

Coordinateur de l'enseignement : Professeur Robert MOLIMARD
Centre de tabacologie Paul GUIRAUD
54, avenue de la république
94806 VILLEJUIF Cedex.

Mémoire préparé par le Docteur Françoise Le Cousse-Bouvier

Médecin généraliste

3 avenue Hoche 93270 Sevran

Tél : 06 80 40 17 76

Dr_lecoussebouvier@hotmail.com

Remerciements

A Monsieur le Professeur Robert MOLIMARD

pour son enthousiasme communicatif et la qualité de son enseignement.

Aux enseignants du DIU de tabacologie

pour la qualité de leurs cours.

A mon mari Paul

pour son aide technique et sa patience.

SOMMAIRE

1 . Introduction	5
2 . Rappels anatomiques	7
3 . La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	11
4 . La cataracte	16
5 . Ophtalmopathie dysthyroïdienne	20
6 . Amblyopie	23
7 . Données complémentaires	28
8 . Conclusion	31
9 . Bibliographie	33

1 . Introduction

Autant la littérature abonde en informations sur le rôle du tabac dans les pathologies cardio-vasculaires, respiratoires, endocriniennes, gynécologiques, cancérologiques…, autant le domaine ophtalmologique semble peu exploré.

Pourtant plusieurs études ont évoqué, depuis ces dernières années, la relation entre le tabagisme et les maladies ophtalmologiques, au premier rang desquelles se trouvent deux pathologies cécitantes liées à l'âge qui posent de véritables problèmes de santé publique au niveau mondial *(1) (10).*

Dans notre pays elles sont en expansion rapide en partie à cause du vieillissement de la population, mais cela n'est pas un facteur explicatif suffisant *(10).*

Ce travail se propose de faire le point sur les connaissances actuelles dans ce domaine, à travers les études publiées, pathologie par pathologie.

Les mécanismes physio-pathologiques en cause sont variés mais non encore élucidés.

Pour certaines maladies on a seulement trouvé un lien statistiquement significatif et le mode d'action n'est que suspecté.
De plus, il serait hasardeux d'incriminer le seul tabac qui joue en temps que co-facteur de risque.
Les mécanismes oxydatifs sont étudiés actuellement pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), et la cataracte.

Plusieurs autres mécanismes sont étudiés dont certains résultent d'une interaction entre le tabac et la respiration cellulaire.

Les altérations vasculaires (troubles des fonctions endothéliales, artériosclérose…) sont en cause dans :

- les rétinopathies hypertensive et diabétique,
- les neuropathies optiques ischémiques,
- dans les occlusions veineuses et artérielles rétiniennes,

Ce chapitre ne sera pas abordé ici car il relève directement des conséquences vasculaires du tabagisme, domaine très étudié par ailleurs.

Enfin, la surface oculaire, exposée directement à la fumée présente également des troubles fréquents tels que irritation conjonctivale et modification de la qualité des larmes.

L'altération de la qualité de vie des patients porteurs de ces pathologies allant de la simple irritation à la cécité mérite que l'on tente d'élucider la responsabilité du tabagisme en association avec d'autres facteurs de risque.

L'identification de ces facteurs et le fait que l'on puisse agir sur certains d'entre eux peut nous faire espérer une diminution de la fréquence de ces maladies, ou un ralentissement de leur évolution *(2) (1)*.

Cela pourra nous amener à des mesures préventives chez les sujets exposés et à diffuser très clairement des messages sanitaires supplémentaires aux fumeurs et aux futurs parents *(1)*.

2 . Rappels anatomiques

Le globe oculaire :

Dans l'œil on définit un contenant, formé de 3 enveloppes, et un contenu :

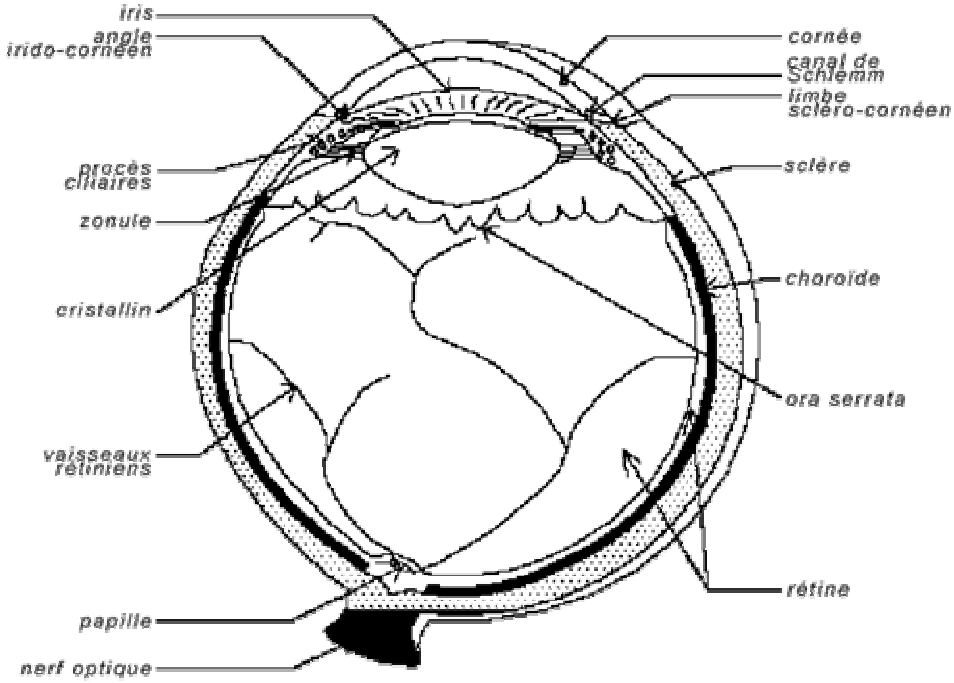

Figure 1 : représentation schématique du globe *(3)*

Le contenant :

Il comprend 3 parties :

- une membrane externe nommée coque cornéo-sclérale :
  - en arrière la sclère : coque fibreuse de soutien,
  - qui est prolongée en avant par la cornée, recouverte de la conjonctive,
  - sur la sclère s'insèrent les muscles scléro-cornéens,
  - en arrière la sclère présente un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, nommée la papille.

- une membrane intermédiaire, l'uvée, constituée d'arrière en avant par :
  - la choroïde : tissu vasculaire responsable de la nutrition de la rétine,
  - les corps ciliaires comprenant :
    - les procès ciliaires sécrétant l'humeur aqueuse, et sur lesquels s'insère le ligament suspenseur du cristallin,
    - le muscle cilaire dont la contraction gouverne les changements de forme du cristallin permettant l'accommodation
  - l'iris, diaphragme circulaire perforé en son centre par la pupille.

- une membrane interne nommée la rétine :
  - elle s'étend à partir du nerf optique, en arrière, et tapisse toute la face interne de la choroïde,
  - elle est constituée de 2 tissus :
    - l'épithélium pigmentaire, couche cellulaire monostratifiée couvrant la face externe de la rétine neurosensorielle,
    - la rétine neurosensorielle, composée des premiers neurones de la voie optique, comprenant entre autres cellules :
      - les photorécepteurs (cônes et bâtonnets),
      - les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires, dont les axones constituent les fibres optiques.

      Le point de la rétine où s'insère le nerf optique s'appelle la tache aveugle. Elle ne peut recevoir d'impression lumineuse.

L'agrandissement de la rétine (à droite) montre la disposition des trois couches rétiniennes. De façon surprenante, la lumière traverse les couches de cellules ganglionnaires et bipolaires avant d'atteindre les récepteurs, les cônes et les bâtonnets.

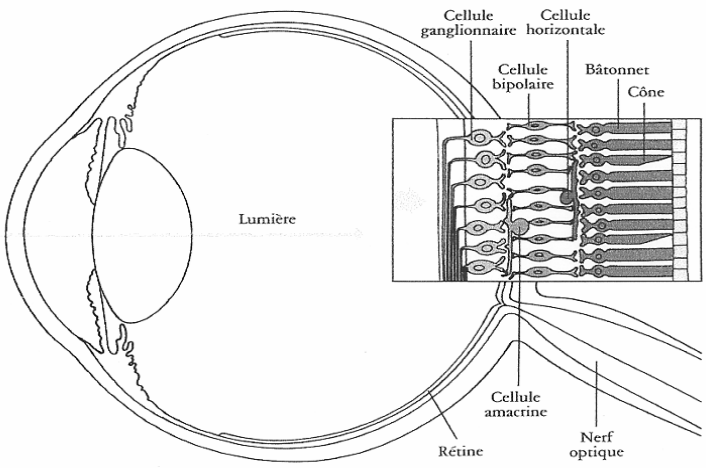

Figure 2 : la rétine *(4)*

Les photorécepteurs sont :

- *les bâtonnets responsables de la vision périphérique et de la vision nocturne,*
- *les cônes responsables de la vision des détails et de la vision des couleurs ; ils sont beaucoup plus nombreux dans la rétine centrale au sein d'une zone ovalaire dénommée la macula.*

<u>Le contenu</u> :

Il est constitué des milieux transparents permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine :

- l'humeur aqueuse est un liquide transparent remplissant la chambre antérieure de l'œil ; elle est sécrétée par les procès ciliaires, et est évacuée au niveau de l'angle irido-cornéen,
- le cristallin est une lentille biconvexe, convergente, déformable sous l'action du muscle ciliaire,
- le corps vitré est un gel transparent remplissant la cavité oculaire.

Les voies optiques :

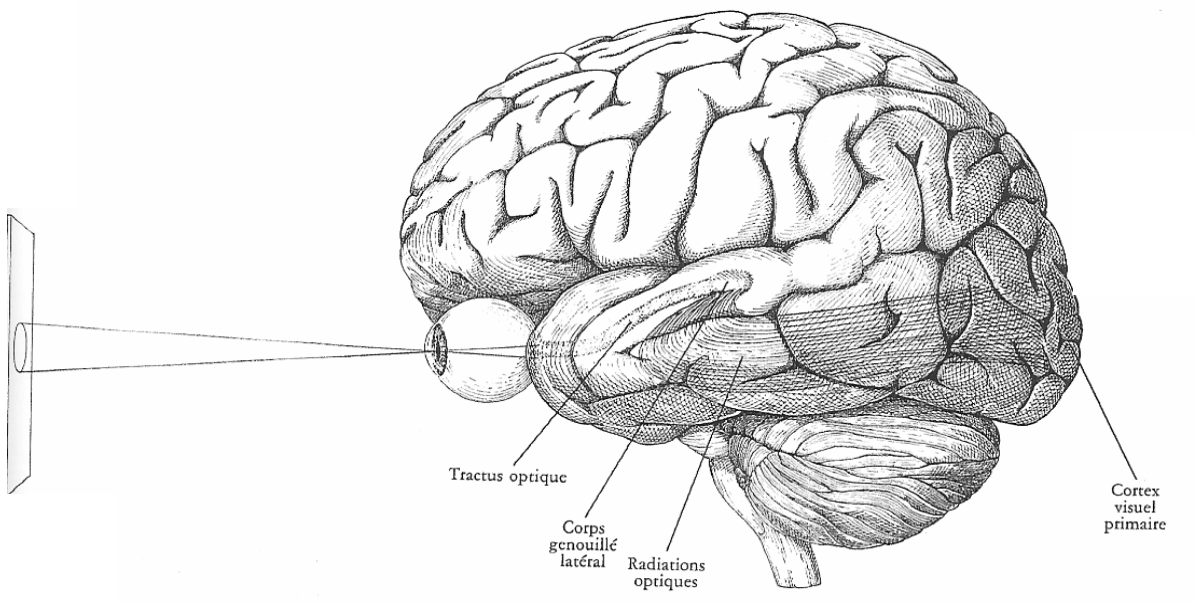

Figure 3 : cerveau et voies optiques *(4)*

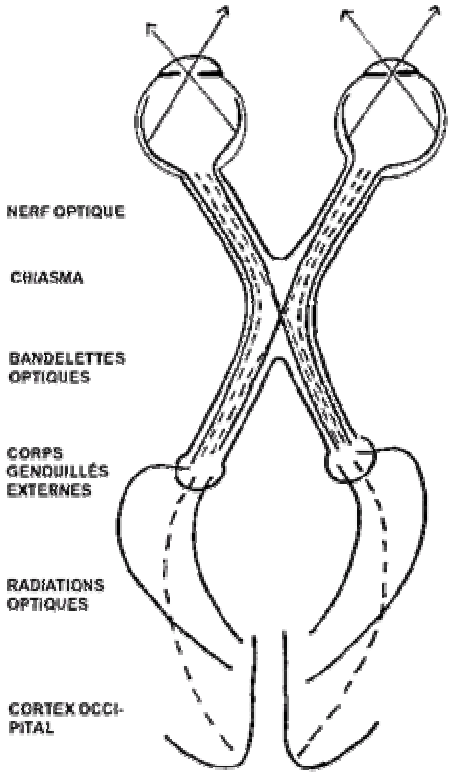

Figure 4 : schéma des voies optiques *(3)*

Elles permettent la transmission des impressions lumineuses rétiniennes aux centres corticaux de la vision.
Elles comprennent :

- le nerf optique prenant naissance à la papille,
- le chiasma formé par la réunion des 2 nerfs optiques, il est situé au-dessus de la selle turcique ; il s'y produit un croisement partiel des fibres optiques,
- du chiasma partent les bandelettes optiques, puis les voies optiques qui gagnent le cortex visuel situé sur la face interne du lobe occipital.

Les annexes :

- Le système oculomoteur comprend 6 muscles striés mobilisant l'œil dans différentes directions ; ces muscles dépendent de 3 paires de nerfs crâniens : I : moteur oculaire commun, IV : pathétique, VI : moteur oculaire externe.

- L'appareil de protection du globe oculaire :
  - les paupières constituées d'une charpente fibreuse et du muscle orbiculaire,
  - la conjonctive qui tapisse la face interne des paupières et la portion antérieure du globe jusqu'à la cornée,
  - le film lacrymal qui assure l'humidification permanente de la cornée, et qui est sécrétée par les glandes lacrymales.

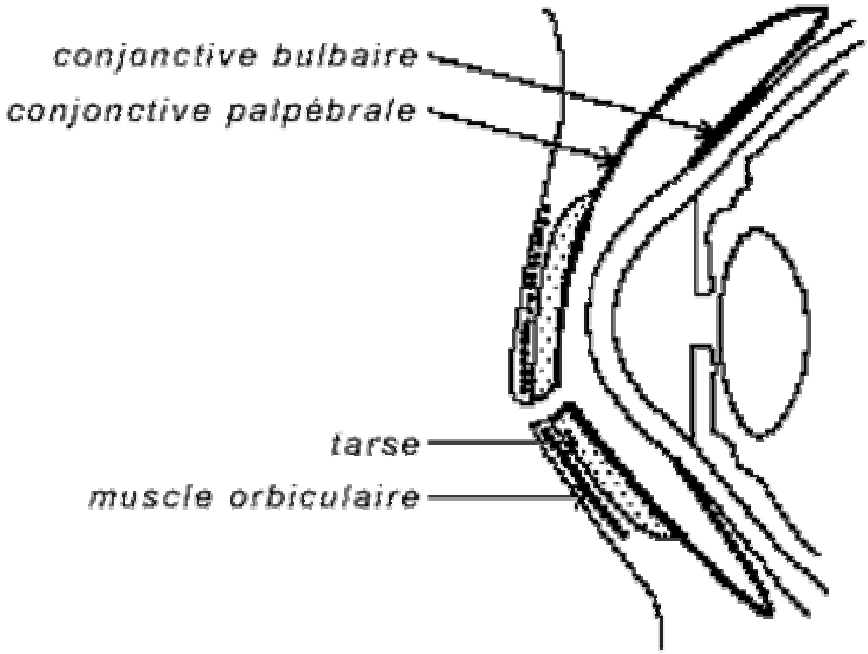

Figure 5 : paupières et conjonctive *(3)*

3 . La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une maladie chronique évolutive invalidante (5*).*

Définition :

Selon la Société Française d'Ophtalmologie :
« ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, non inflammatoires, acquises, survenant sur un œil auparavant normal, apparaissant après l'âge de 50 ans et entraînant une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale » *(5).*

Elle est la première cause de cécité bilatérale non curable après l'âge de 65 ans dans les pays industrialisés *(8),* et il paraît donc important de développer les moyens de prévention *(10).*

Epidémiologie :

La prévalence globale de la maladie est de 8 % après 50 ans *(3).*
En France 800 000 à 1 000 000 de personnes seraient atteintes.
Ne disposant pas d'études précises en France à ce sujet, ces chiffres sont obtenus en extrapolant les données sur la prévalence observée dans les pays anglo-saxons, à partir d'une population française de plus de 65 ans estimée à 12 millions *(5).*

Cette prévalence globale augmente en fonction de l'âge :

- 1 à 2 % entre 50 et 60 ans,
- 10 % entre 60 et 70 ans,
- 25 % entre 70 et 80 ans,
- > 50 % après 80 ans.

Formes cliniques :

On décrit 3 formes cliniques, l'une précoce et deux autres évolutives *(3)* :

- la forme précoce (env. 30 % des cas) est caractérisée par la présence de drusen; ils sont dus à l'accumulation des résidus de la phagocytose des photorécepteurs par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Au fond d'œil ils apparaissent comme de petites lésions blanchâtres.
- la forme atrophique (env. 50 % des cas) présente des altérations de l'épithélium pigmentaire et un amincissement de la macula, avec disparition des photorécepteurs.
  Son évolution lente se produit sur plusieurs années et entraîne une sévère baisse de l'acuité visuelle avec scotome central.
- la forme exsudative (env. 20 % des cas) est caractérisée par le développement de néovaisseaux choroïdiens qui entraînent le décollement de la rétine maculaire avec hémorragies et exsudats secs.
  Son évolution peut être rapide en quelques semaines avec scotome central définitif et destruction rapide des photorécepteurs.

Traitement :

Il n'existe pas de traitement réellement curatif :

- au stade précoce le traitement associant antioxydants et vitamines peut avoir un effet bénéfique sur l'évolution,
- au stade atrophique l'action possible est la rééducation basse vision,
- au stade exsudatif la membrane néovasculaire choroïdienne doit être détruite ; on utilise la photocoagulation au laser argon, la photothérapie dynamique ou le traitement chirurgical ; ces traitements dépendent de la localisation et de l'évolution des lésions.

Evolution spontanée :

Elle aboutit à la perte de la vision centrale c'est-à-dire perte de la lecture, de l'écriture et de la reconnaissance des visages ; mais le patient garde la possibilité de se déplacer par sa vision périphérique.

De plus, l'affection même unilatérale au début, se bilatéralise dans une proportion de 7 à 15 % par an. Le patient est donc à moyen terme touché par une cécité irréversible *(12).*

Facteurs étiopathogéniques :

Ils ne sont pas encore bien connus :
Le principal facteur de risque est, bien sûr, le vieillissement.
Parmi les facteurs environnementaux le tabagisme actuel est un facteur de risque statistiquement significatif dans la plupart des études avec un odds ratio (OR) compris entre 2,5 et 5,6 pour les DMLA exsudatives *(5)*.
Les autres facteurs sont la prédisposition génétique, l'exposition à la lumière, les maladies cardio-vasculaires, l'hypermétropie, l'iris clair *(12).*

Physiopathologie :

La DMLA est actuellement reconnue comme le résultat d'une diminution de capacité de l'épithélium pigmentaire rétinien à éliminer les « déchets » produits par le métabolisme des photorécepteurs *(14).*

La différence génétique entre des sujets normaux et des sujets atteints de DMLA expliquerait ce déficit d'épuration.

Les facteurs du vieillissement maculaire, donc génétiquement déterminés, seraient liés à un environnement particulier (tabagisme, habitudes de vie, exposition à la lumière, nutrition, activité physique…) créant un stress oxydatif défavorable à long terme aux cellules rétiniennes *(13).*

Lien entre le tabac et la DMLA :

Une forte corrélation entre tabagisme et DMLA a été confirmée par une méta analyse de 3 études épidémiologiques incluant plus de 12.000 patients en Australie (Blue Mountain Eyes Study), aux USA (Beaver Dam Study) et aux Pays-Bas (Etude de Rotterdam) *(5) (7).*
Le risque de DMLA a été 3 à 4 fois supérieur chez les fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé *(5) (1).*

Une relation entre l'effet et la dose fumée a également été trouvée chez des patients suivis à long terme : augmentation du risque corrélé au nombre de paquets fumés *(16) (17) (1).*

Stress oxydatif :

La DMLA serait due ainsi à une accumulation de lésions cellulaires rétiniennes *(10) (13).*

L'absorption de la lumière par la rétine est accompagnée d'un transfert d'énergie qui initie des réactions photochimiques.
En présence d'oxygène celles-ci produisent des espèces oxygénées réactives*(11).*

L'oxygène nécessaire à la vie tissulaire est facteur de production de radicaux libres qui, en excès, deviennent toxiques : anions superoxydes, radicaux hydroxyles, peroxyles, peroxyde d'hydrogène, hydroperoxydes et anions peroxynitrites *(10) (13).*
Ceci conduit au dysfonctionnement puis à la mort cellulaire.

Les systèmes de défense contre le stress oxydatif mettent en jeu d'une part des enzymes (superoxyde dismutase; glutathion peroxydase et réductase) et d'autre part les capteurs de radicaux libres (vitamines E et C).

L'efficacité de ce système dépend du génôme pour les enzymes, et de la nutrition pour les vitamines.
On peut dégager 3 raisons au stress oxydatif maculaire :

- le besoin en oxygène intense de la macula,
- son exposition à de hauts niveaux lumineux,
- le fait que les membranes cellulaires sont riches en acides gras polyinsaturés, rapidement oxydés.

Les mécanismes liant le tabac et la DMLA :

Ils impliquent probablement le stress oxydatif de deux façons *(11)* :

- par l'augmentation de production des radicaux libres,
- par la diminution des défenses antioxydantes, par la diminution de la concentration sanguine en carotenoïdes.

L'étude AREDS (Aged Related Eyes Disease Study) menée aux USA sur près de 5.000 personnes pendant 6 ans a démontré l'efficacité d'une supplémentation en antioxydants et zinc dans la prévention de la DMLA : diminution de 25 % du risque de développer une DMLA sévère chez des sujets ayant une DMLA au stade précoce *(9).*

La nécessité d'associer en thérapeutique les vitamines E et C, les bêtacarotènes et le zinc semble démontrée *(18).*

L'étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) a été menée entre 1995 et 1997 à Sète, incluant 2.584 patients de plus de 60 ans.
Le tabagisme a été confirmé comme facteur majeur de DMLA avec une multiplication par 5 du risque chez les gros fumeurs (chiffrés à 40 paquets-année) par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé.

Le statut antioxydant a été étudié :

- le risque de DMLA sévère était diminué de 82 % chez les patients ayant un niveau plasmatique élevé d'alpha-tocophérol,
- le risque d'apparition de signes précoces de DMLA était diminué chez ces mêmes patients.

L'étude a conclu à une responsabilité du stress oxydant dans l'étiologie de la DMLA ; la vitamine E et les caroténoïdes (particulièrement la luteïne et la zéaxanthine) présentent un grand intérêt car elles sont constitutives du pigment maculaire.

Le tabac diminuerait la densité des pigments rétiniens *(11).*
Il agirait également en diminuant le flux sanguin au niveau de la rétine *(19).*

L'arrêt du tabagisme semble avoir un effet protecteur par rapport au développement de la DMLA à l'œil controlatéral :

- le risque est légèrement supérieur chez les ex-fumeurs par rapport à ceux n'ayant jamais fumé,
- très inférieur à ceux qui continuent à fumer.

L'âge moyen de survenu d'un épisode de DMLA était de *(1) (20)* :

- 67 ans pour les fumeurs,
- 73 ans pour les ex-fumeurs,
- 77 ans pour les non fumeurs.

Les fumeurs ont également un risque significativement augmenté de survenue d'une « atrophie locale » (risque relatif : RR : 3,6) et d'anomalie de pigmentation de la rétine (RR : 1,7), avec un risque supérieur chez les hommes.

De plus, la persistance du tabagisme diminue les chances de succès des traitements par photocoagulation 'laser argon' de la rétine, et pourrait probablement diminuer les résultats à long terme du traitement photodynamique.

Par ailleurs une étude expérimentale sur des souris - publiée en 2004 *(6)* – semble mettre en évidence une action de la nicotine sur les néovaisseaux choroïdiens.
La nicotine a été administrée par voie orale, et on a observé une augmentation de la néovascularisation, d'autant plus importante que les souris étaient plus âgées.

Conclusion :

Les recommandations actuelles portant sur la prévention de la DMLA mettent l'accent sur l'hygiène de vie et le dépistage des lésions précoces.

Malgré les liens prouvés dans les études entre le tabac et la cécité, le corps médical et le public en sont sous informés *(1)*.

Les règles d'hygiène de vie doivent être proposées impérativement :

- aux membres des familles atteintes de DMLA,
- aux patients atteints, le plus précocement possible, dans le but de diminuer le risque évolutif.

Ces règles sont *(13)* :

- l'arrêt impératif du tabagisme,
- une alimentation riche en acides gras oméga 3 et carotènoïdes, (poissons, légumes verts et fruits),
- le contrôle de la tension artérielle,
- la protection anti-UV.

Les recommandations portant sur le traitement préventif, mettent l'accent sur la supplémentation en anti-oxydants associés (vitamines, oméga 3, sélénium, zinc…).

Le tabagisme, seul facteur de risque évitable confirmé, se révèle particulièrement néfaste lors de la survenue et de l'évolution de la DMLA.

Les facteurs de risque non évitables les plus importants restent :

- le facteur génétique,
- l'âge,
- l'exposition à la lumière.

L'information des professionnels de santé et de la population est importante à envisager.

4 . La cataracte

Définition :

La cataracte est définie comme la présence d'opacités cristalliniennes responsables d'une diminution de vision progressive pouvant aller jusqu'à la cécité.
Ces modifications sont irréversibles *(14) (21).*

Epidémiologie :

Elle touche en France, chiffres de l'année 2000 *(21)* :

- plus de 20 % de la population à partir de l'âge de 65 ans,
- plus de 35 % après 75 ans,
- plus de 60 % après 85 ans.

Elle reste la principale cause de cécité dans les pays en voie de développement du fait de sa fréquence même à des âges précoces, et du manque de moyens chirurgicaux *(10).*

Apparaissant souvent comme un problème bénin dans les pays industrialisés, son poids socio-économique est très important car le seul traitement dont nous disposons est chirurgical : remplacement du cristallin par un implant.

C'est l'intervention la plus pratiquée en France soit environ 400.000 interventions par an *(10) (14).* Aucun traitement médical n'existe actuellement, ni préventif ni curatif.

Etiopathogénie :

« Le cristallin est un organe intraoculaire transparent responsable du tiers de la puissance réfractive de l'œil. Sa transparence est le résultat d'une architectonie moléculaire, cellulaire et tissulaire très particulière, qui le structure en colonnes conductrices de la lumière. Son organisation autarcique le condamne à l'opacification progressive » J. Flament *(14).*

En effet, les cellules les plus anciennes ne sont pas éliminées mais stockées in situ.

Formes cliniques *(3):*

- la cataracte nucléaire : l'opacification se fait au noyau du cristallin.
  C'est dans cette forme que la baisse d'acuité visuelle prédomine en vision de loin,
- la cataracte sous-capsulaire postérieure : l'opacification est située en avant de la capsule postérieure.
  On a plus volontiers une baisse de vision de près,
- la cataracte corticale : l'opacification siège au niveau du cortex cristallinien,
- la cataracte totale : forme très évoluée parfois visible à l'œil nu.

Facteurs de risque :

De nombreux facteurs de risque sont incriminés *(21)* :

- l'exposition aux UV B,
- le diabète,
- l'intoxication tabagique ou alcoolique,
- certains traitements médicamenteux.

L'exposition directe du cristallin aux UV, le soumet particulièrement à l'action délétère des dérivés radicalaires de l'oxygène.

Le cristallin est très riche en acides gras poly-instaurés, facilement oxydables, et est donc très vulnérable au stress oxydant (cf supra DMLA).

Les études :

L'étude POLA menée à Sète a permis de mettre en lumière certains faits, à l'issue de sa première phase menée entre 1995 et 1997.

Différents facteurs de risques ont été étudiés :

- l'âge, le sexe, la couleur de l'iris,
- le niveau socio-éducatif,
- le tabagisme,
- la présence d'un diabète, d'une pathologie néoplasique ou cardiovasculaire,
- les antécédents de traitements prolongés corticoïdes,
- les résultats du dosage de rétinol plasmatique,

En ce qui concerne le tabagisme, les résultats sont les suivants *(27)* :

- le risque est augmenté de façon significative chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs :
  - odd ratio (OR) 3,65 chez les anciens fumeurs,
  - contre 2,34 chez les fumeurs actuels,
- l'effet nocif du tabac persiste plusieurs années après l'arrêt du tabagisme,

D'autres études ont noté un plus fort taux de cataracte nucléaire et sous-capsulaire chez les tabagiques.

L'intérêt de la localisation des opacités dans le cristallin réside dans l'importance de la gêne associée : la cataracte nucléaire est la moins gênante au début, alors que la sous-capsulaire postérieure mène plus rapidement à l'intervention *(27)*.

Le mécanisme d'action :

Deux hypothèses sont retenues *(10)* :

- d'une part le tabagisme est source d'augmentation des radicaux libres, ce qui augmente le stress oxydatif auquel le cristallin est déjà soumis par l'exposition à la lumière, et par les radicaux libres dérivés de son métabolisme de base,
- d'autre part on suspecte une toxicité des métaux lourds car le tabac en favorise l'accumulation, particulièrement le cadmium *(27).*

Une étude menée à Ankara a mesuré les concentrations de cuivre, plomb et cadmium dans plus de 37 cristallins présentant une cataracte et 9 autres indemnes de lésions (26).
Une augmentation statistique des concentrations de ces 3 métaux a été mise en évidence avec une relation significative avec le tabagisme des patients.
La source probable du cadmium serait la cigarette.

Par ailleurs, on a remarqué un rôle protecteur du rétinol plasmatique vis-à-vis de la cataracte : plus le taux de vitamine A est élevé, plus le risque de cataracte est faible *(10)*

L'étude de Framingham s'est également intéressé aux rapports existants entre la cataracte et le tabagisme.
L'examen ophtalmologique a été mené chez les participants survivants entre 1973 et 1975 d'une part, puis entre 1986 et 1989.
L'étude du tabagisme de ces mêmes personnes avait été faite, sachant que leur comportement vis-à-vis du tabac était noté deux fois par an depuis 1948 dans leur dossier cardiologique.
Le risque de développer une cataracte nucléaire était significativement augmentée, surtout chez les gros fumeurs (à partir de 20 cigarettes par jour) et corrélé à l'ancienneté de leur tabagisme *(22).*

Ceci rejoint un autre travail sur plus de 4.000 patients mené pour étudier l'impact de l'arrêt du tabagisme sur l'évolution de la cataracte *(23).*
Les patients ayant cessé de fumer depuis plus de 25 ans ont 20 % moins de risque de se faire opérer de la cataracte (après ajustement des autres facteurs de risque comme l'âge par exemple).
Cependant, le risque des ex-fumeurs ne rejoint pas celui des non-fumeurs.
L'étude a conclu à l'importance de ne jamais commencer à fumer ou à arrêter tôt dans la vie.

Une autre étude *(19),* trouve une relation directe entre le tabagisme et l'augmentation de la densité du cristallin et cette augmentation persiste après l'arrêt du tabac.

L'étude Beaver Dam (USA) a été menée auprès d'environ 5.000 personnes de 43 à 86 ans, suivies entre 1988 et 2000 *(24).*
Le but était de dépister l'apparition et de suivre le développement de la cataracte, et de voir les corrélations possibles avec les facteurs socio-économiques et le mode de vie, particulièrement les consommations de tabac, alcool, café et suppléments vitaminiques.
Si l'âge est à l'évidence le facteur de risque le plus important dans tous les types de cataractes, la forme nucléaire est apparue directement corrélée au tabagisme et inversement corrélée au niveau de revenus.

L'étude de Singapour a inclus plus de 1.200 chinois âgés de 40 à 79 ans *(25).*
Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés (sexe, âge, Body Mass Index, tabagisme, pathologies associés telles que le diabète…).
Le tabagisme actif était associé à la cataracte nucléaire à partir de 10 cigarettes par jour.
Les auteurs ont conclu, au vu des résultats obtenus, que les facteurs étiologiques étaient superposables à ceux des études menées en Europe, en Inde et en Afrique, et ne dépendent donc pas de l'origine ethnique.

Conclusion :

La cataracte semble bénigne dans les pays industrialisés car facilement opérée.
Mais son coût économique est de ce fait très important.

Il semblerait intéressant d'étudier si la diminution du tabagisme lors des années à venir dans certaines populations permet d'obtenir une diminution du nombre de cataractes.

Dans les pays les plus pauvres ne disposant pas de moyens chirurgicaux modernes, éviter à tout prix la cataracte devient crucial et tous les facteurs évitables de la pathologie doivent être étudiés.

Le tabagisme semble bien pouvoir être concerné par cette action.

5 . Ophtalmopathie dysthyroïdienne

Définition :

L'Ophtalmopathie dysthyroïdienne ou Basedowienne (OB) est un processus autoimmun spécifique d'organe *(26).*

Epidémiologie *(3)* :

La fréquence des atteintes oculaires lors des troubles hormonaux thyroïdiens est selon les auteurs, assez variable.
La plupart s'accordent à estimer que 2/3 des patients atteints de maladie de Basedow présentent une ophtalmopathie associée, et qu'on la retrouve dans environ 30 à 60 % des maladies autoimmunes thyroïdiennes.
Dans ¼ des cas elle est unilatérale.
Il y a une forte prédominance féminine, comme d'ailleurs dans les maladies thyroïdiennes.
Le sexe féminin est 5 fois plus touché *(26).*

Les facteurs déclenchants et/ou aggravants identifiés sont *(3) (29)* :

- le terrain génétique, le sexe,
- le tabagisme,
- le stress,
- le passage en hypothyroïdie (particulièrement post thérapeutique).

Cliniquement on observe *(29) (14)* :

- une atteinte palpébrale : depuis la rétraction de la paupière supérieure jusqu'à l'innoclusion palpébrale avec risque de kératite et d'ulcère cornéen,
- l'atteinte des tissus mous est liée à l'infiltration oedémateuse et inflammatoire des annexes de l'œil ; elle se manifeste par un œdème palpébral matinal, et une irritabilité oculaire avec hyperhémie conjonctivale (témoin d'une atteinte microcirculatoire), voire un chémosis,
- les muscles extraorbitaires : sont également touchés par l'infiltration oedémateuse puis par une fibrose progressive diminuant la mobilité de l'œil et causant une diplopie,
- l'atteinte du nerf optique est rare mais doit être recherchée ; elle est due soit à une compression par hypertrophie des tissus mous, soit à l'étirement lié à l'exophtalmie. Sa lésion constitue une urgence thérapeutique,
- l'exophtalmie est la résultante de l'hypertrophie des tissus mous (phénomènes inflammatoires et oedémateux), et des dépôts de glycoaminoglycanes tissulaires (cf infra).

La dysfonction thyroïdienne :

Elle est 9 fois sur 10 une hyperthyroïdie, plus rarement une hypothyroïdie ou une thyroïdite de Hashimoto.
La fonction thyroïdienne peut rester normale *(3) (29).*

Sa pathogénie :

L'ophtalmopathie peut être unilatérale ; elle peut précéder l'atteinte thyroïdienne de 6 mois et plus.

On pense qu'il existe une réaction autoimmune mettant en jeu un ou plusieurs antigènes communs au muscle, à l'orbite, et à la thyroïde *(29) (14).*
Un récepteur à la TSH est le principal suspect, et serait lié à la population des fibroblastes orbitaires *(29) (28).*
Cet antigène provoquerait une réponse immunitaire activant les fibroblastes sous l'effet de cytokines.
Les fibroblastes activés secrètent des glycoaminoglycanes hydrophiles, et donc causent l'œdème.

De plus les muscles et le tissu conjonctif sont infiltrés par une prolifération de lymphocytes, de macrophages et de mastocytes.
L'infiltration musculaire provoque une contracture responsable d'une diminution de mobilité de l'œil.

L'augmentation du volume du contenu orbitaire (muscles et graisse) est la cause d'une exophtalmie, qui, entravant le retour veineux, aggrave encore l'œdème.
A l'extrême, on peut avoir une compression du nerf optique, avec risque d'une altération fonctionnelle.

Comment le tabac joue-t-il un rôle nocif ? *(29)* :

- l'hypoxie liée au tabac serait cause d'une augmentation de sécrétion de glycoaminoglycanes par les fibroblastes,
- d'autre part, le tabac diminuerait la production d'antagonistes aux récepteurs d'une cytokine, aggravant ainsi la réponse pro-inflammatoire.

Les études cliniques :

Elles ont montré une augmentation statistiquement significative du risque et de la gravité de l'Orbitopathie dysthyroïdienne (OB) liée au tabagisme *(14).*

Une étude a été menée en Allemagne en 1996 sur 253 patients pendant au moins un an, après détection de l'hyperthyroïdie *(30).*
On a remarqué une augmentation du risque de développer une OB parallèle au nombre de cigarettes fumées par jour.

Par ailleurs, pour la même durée de tabagisme au cours de la vie, les ex-fumeurs présentaient un risque de développer une diplopie ou une exophtalmie significativement moins élevé que les fumeurs actifs.

Une méta-analyse *(31)* couvrant 25 études répertoriées sur ce sujet conclut par ailleurs à une augmentation de risque de développer l'ophtalmopathie supérieur chez les fumeurs atteints de Basedow par rapport aux non fumeurs; l'arrêt du tabac diminuant ce risque surtout chez la femme.
En ce qui concerne l'évolution de l'OB sous traitement, le tabagisme associé reste un facteur négatif.

En Italie, 300 patients présentant une orbitopathie modérée et 150 avec un stade sévère ont été étudiés.
Ils ont été traités en fonction de leur état clinique, soit par iode soit par radiothérapie rétro-orbitaire, soit par corticoïdes.
Chez les fumeurs, les résultats ont montré une augmentation du risque d'aggravation d'ophtalmopathie après traitement par l'iode, ainsi qu'une diminution de l'efficacité de l'irradiation rétro-orbitaire ou de la corticothérapie *(32) (33).*

En Allemagne *(34)*, une étude publiée en 2003 a été menée auprès de 41 fumeurs et de 19 non fumeurs, dont l'atteinte ophtalmologique, non encore traitée, évoluait de façon identique.
Ils ont été traités de la même façon et surveillés pendant un an sur les critères suivants : l'évolution de l'exophtalmie, un score d'activité clinique et le dosage d'un marqueur sanguin d'intoxication tabagique (HEV : Haemoglobin adduct N-2-hydroxyethylvaline).
Les résultats ont montré que le tabagisme diminue nettement la réponse au traitement, et que cet effet négatif est dose-dépendant, selon la quantité de tabac fumé.

Conclusion :

En l'état actuel des connaissances, dès la détection d'une ophtalmopathie et/ou d'une dysthyroïdie il paraît judicieux de conseiller le sevrage au patient fumeur.

6 . Amblyopie

Définition générale de l'amblyopie :

« Insuffisance uni ou bilatérale de certaines aptitudes visuelles, principalement de la discrimination des formes » *(35).*

Cette définition regroupe toutes les amblyopies, quelle que soit l'étiologie en cause.

On distingue :

- l'amblyopie organique, due à une cause organique, quels que soit son type ou sa localisation sur le système visuel. Le traitement de la cause ne donne pas toujours une récupération optimale,
- l'amblyopie de privation, par absence de stimulation de la rétine. Elle est causée par un obstacle sur le trajet des rayons lumineux. La suppression de l'obstacle peut permettre une récupération,
- l'amblyopie fonctionnelle, dans laquelle aucune lésion apparente n'explique la diminution de l'acuité visuelle. Elle est liée au strabisme et aux troubles de réfraction.

Ne seront évoqués dans ce travail que les variétés d'amblyopie ayant été mises en relation avec le tabagisme comme cofacteur de risque.

Facteurs amblyogènes chez l'enfant *(35) :*

Les situations cliniques suivantes ont été considérées comme facteurs amblyogènes :

- la prématurité définie comme la naissance à un âge gestationnel inférieur à 32 semaines révolues,
- le petit poids de naissance (< 2 500g),
- les troubles neuromoteurs, les anomalies chromosomiques, les anomalies malformatives de l'extrémité céphalique, les embryofoetopathies,
- l'exposition in utero à des toxiques : cocaïne, alcool, tabac,
- des antécédents familiaux de troubles de réfraction, ou de strabisme.

Dans le strabisme, il existe une interaction binoculaire normale, avec déviation des axes visuels. L'œil dévié est amblyope car l'image qui en provient est neutralisée par le cerveau.

Epidémiologie :

La prévalence en France est mal connue et les études épidémiologiques sont de qualité controversée *(35).* Dans les pays industrialisés la prévalence globale du strabisme, facteur d'amblyopie varie selon les auteurs de 3 % à 8,7 % (données de 2002).

Facteurs de risques d'amblyopie et liens avec le tabagisme :

- la prématurité et/ou le petit poids de naissance :

  Sont facteurs de baisse de l'acuité visuelle et/ou d'apparitions de facteurs amblyogènes (strabisme, anomalies visuelles organiques, troubles de la réfraction).

  Or le tabagisme est un facteur reconnu de prématurité et de petit poids de naissance.

  En effet la perfusion placentaire est diminuée par les effets vasomoteurs de la nicotine, ce qui aggrave l'hypoxie fœtale déjà préexistante par l'intoxication à l'oxyde de carbone liée au tabagisme.
  De plus, d'autres composants (métaux lourds, nitrosamines…) ajoutent leur effet toxique.

  Ceci finit par influer négativement sur le développement fœtal *(36).*

- l'exposition in utero à des toxiques :

  Les toxiques reconnus par consensus d'expert sont le tabac, l'alcool et la cocaïne.

  Le tabagisme maternel pendant la grossesse a été étudié à plusieurs reprises :

  - une enquête rétrospective a été menée aux USA pendant 21 mois en étudiant plus de 370 enfants strabiques nés dans un hôpital donné et appariés avec un enfant né au même endroit le même jour (1985-1986) *(37).*

    On a cherché les facteurs de risques prénataux en incluant le tabagisme maternel. L'étude a conclu à un risque légèrement mais significativement augmenté de strabisme convergent (OR = 1,8).
    Aucune relation n'a été retrouvée avec l'intensité du tabagisme.
    L'association tabagisme maternel-strabisme était plus importante chez les enfants de poids de naissance < 2 500 g (OR = 8,2), et en cas de poids de naissance > 3 500 g (OR=5,6).
    Il n'y a pas eu de relation trouvée entre strabisme et tabagisme passif chez la mère.

  - d'autres anomalies ophtalmologiques n'ont pas été mises en relation avec le tabagisme in utero ou pendant la petite enfance *(38).*

Conclusion :

Les experts recommandent un recueil d'informations systématique sur les déficiences visuelles de l'enfant.

En effet, non seulement les données épidémiologiques sont pauvres sur ce sujet, mais l'étude des facteurs de risques liés à des évènements d'origine prénatale (prématurité, exposition à des toxiques in utero) pourra aider à mettre en place des campagnes préventives pertinentes *(39).*

Seul le dépistage précoce, au mieux entre 9 et 12 mois, des anomalies chez les enfants à risque, permettra de préserver leur fonction visuelle, et évitera de nombreux cas d'amblyopie *(3).*

L'amblyopie carentielle : ou neuropathie optique alcoolotabagique

Définition :

C'est une perte de vision dont l'origine se situe au niveau du nerf optique et dont la cause est une carence nutritionnelle, par intoxication alcoolotabagique.

Cliniquement :

L'atteinte est bilatérale, progressive, parfois asymétrique.

La baisse d'acuité visuelle de loin est variable, parfois sévère, parfois précédée de troubles de l'accommodation perturbant la vison de près.

La perception des couleurs est également touchée *(40).*

Le sujet présente un scotome coeco-central, par atteinte localisée du faisceau maculaire (coeco-central = relié à la tache aveugle) *(3).*

L'évolution est fonction de l'ancienneté de l'atteinte : favorable en 3 à 12 mois à l'arrêt de l'intoxication, elle est accélérée par la polyvitaminothérapie, et le rééquilibrage nutritionnel ; le pronostic est par contre péjoratif avec évolution vers l'atrophie optique si l'intoxication persiste *(3).*

La pathogénie est controversée *(40).*
Cette neuropathie évoluant lors de la coexistence de l'abus d'alcool et de tabac, survient probablement sur un terrain déficitaire en vitamine du groupe B et en folates.

On évoque également une intoxication par l'acide cyanhydrique contenu dans la fumée de tabac.
En effet son élimination sous forme de thiocyanates ne pourrait se faire en raison de ces carences, les vitamines intervenant dans ce métabolisme.

Les études :

- Une expérience a été conduite au Japon en 1989 *(42).*

  Des rats ont été exposés passivement à la fumée de 15 cigarettes, 5 heures par jour pendant 1 an, dans le but de reproduire une amblyopie liée au tabac.

  Fonctionnellement les potentiels évoqués visuels ont été modifiés.
  Histopathologiquement on a constaté une disparition massive de fibres nerveuses du nerf optique dans un cas sévère.

  En microscopie électronique les autres cas ont montré sur les voies optiques une augmentation de la quantité de fibres nerveuses non myélinisées, et des gaines de myéline moins épaisses que chez les rats-contrôle non traités.

  L'examen du nerf sciatique, aussi bien sur le plan fonctionnel que histologique, n'a pas montré de modifications.

Les auteurs ont conclu que le nerf optique était plus vulnérable à la fumée de tabac que les nerfs périphériques, et que la principale modification était une démyélinisation de la partie rétrobulbaire du nerf.

- Une analyse rétrospective de cas d'amblyopie a été menée chez des prisonniers détenus par les japonais lors de la seconde guerre mondiale, et chez des cubains pendant l'embargo américain *(41)*.

  Aucun facteur étiologique unique n'a été retrouvé.
  Le facteur génétique ne semble pas jouer de rôle.
  La carence vitaminique dans cette étude ne semble pas être une cause majeure d'amblyopie.

  Par contre, les déficits protéiques et en antioxydants, le tabagisme et le travail physique intense, ont pour les auteurs joué un grand rôle dans cette pathologie.

Conclusion :

L'arrêt de l'intoxication alcoolotabagique permet une réversibilité de l'amblyopie.
Le message sanitaire à délivrer est donc très clair.

L'étude des mécanismes d'action exacts du tabac fumé dans cette pathologie pourra probablement aider à élucider les phénomènes toxiques en cause.

7 . Données complémentaires

La surface oculaire :

L'effet irritant de la fumée sur la conjonctive est bien connue, et notée autant par les fumeurs que par les victimes du tabagisme environnemental.

Une étude a été menée en 2003 comparant 44 fumeurs (au moins 6 cigarettes/jour) et 37 non fumeurs, tous en bonne santé *(44).*
Plusieurs tests ont été utilisés et la majorité d'entre eux a été significativement perturbée chez les fumeurs *(47) (48) :*

- diminution du break-up time (temps de stabilité du film lacrymal entre 2 clignements),
- diminution de la concentration des larmes en lysozyme (enzyme bactériolytique),
- augmentation du test de Schirmer (étude de la migration des larmes sur un papier buvard placé dans le cul-de-sac conjonctival inférieur),
- augmentation du score d'irritation oculaire.

L'irritation conjonctivale chronique provoquée par la fumée semble donc altérer non seulement la qualité des larmes mais également diminuer les défenses de la surface oculaire.

En Allemagne, 105 patients ont été examinés et répartis en groupes fumeurs, gros fumeurs et non fumeurs *(43).*
Chacun a été interrogé sur les symptômes subjectifs tels que cuisson, démangeaisons, sensation de corps étranger oculaire.
Une électrophorèse de leurs larmes a été effectuée : il y a eu significativement plus de pics protéiques dans le groupe des gros fumeurs que dans le groupe des non fumeurs ; et cela a été corrélé avec l'intensité des symptômes de sécheresse oculaire des fumeurs.

Le syndrome sec :

L'étude Beaver Dam *(45)* a également étudié les facteurs de risque de survenue d'un syndrome sec.
L'étude portait sur plus de 3 700 patients entre 1993 et 1995, âgés de 48 à 91 ans, avec 43 % de sujets masculins.
La prévalence du syndrome sec était d'environ 14 %.
Les facteurs de risque sont :

- l'existence d'une autre pathologie : arthropathie (OR = 1,91), goutte (OR = 1,42), dysthyroïdie (OR = 1,41), diabète (OR = 1,38), dyscholestérolémie (OR = 0,93),
- le tabagisme ancien (OR = 1,22), ou présent (OR=1,82),
- la consommation de café (OR = 0,75),
- la consommation de multivitamines, ancienne (OR=1,35) ou actuelle(OR=1,41)

Pour les auteurs ces 3 derniers facteurs de risque demandent à être étudiés de façon à introduire un élément préventif dans la thérapeutique des syndromes secs, d'une façon générale.

La neuropathie optique de Leber :

Elle est définie comme une névrite optique rétrobulbaire bilatérale, familiale, récessive, touchant essentiellement les hommes, et survenant en moyenne entre 20 et 40 ans *(46) (49).*

Son incidence en Europe est de 1/55 000 avec un sex ratio de 85 % d'hommes pour 15 % de femmes.

Dans sa forme typique elle comporte des symptômes neurologiques, cardiologiques parfois psychiatriques et surtout ophtalmiques : baisse d'acuité visuelle rapidement progressive se bilatéralisant en quelques semaines et touchant essentiellement la vision centrale, évoluant en général vers l'atrophie optique.
Les cas unilatéraux ou de récupération sont rares.

L'intoxication tabagique surtout si elle est importante, a été reconnue par la majorité des auteurs comme un facteur déclenchant net de l'expression de cette maladie génétique.
L'autre facteur reconnu étant les suites d'une anesthésie générale *(49).*

Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été discutées. Actuellement l'existence de plusieurs mutations de l'ADN mitochondrial a été mise en évidence.
Ces mutations entraînent un déficit du fonctionnement de la chaîne respiratoire cellulaire située au niveau des mitochondries.
Les cellules les plus consommatrices en énergie sont les plus touchées : cellules du système nerveux central et du système visuel *(50).*

Les facteurs déclenchants, tels que le tabagisme, interviendraient en réduisant la capacité respiratoire cellulaire, ce qui activerait le déclenchement de la maladie chez les sujets atteints par ces mutations.
Il semblerait donc essentiel, dans le conseil génétique apporté à ces familles de mettre l'accent sur l'abstinence tabagique.
L'impact du tabagisme persistant après découverte de la maladie ne semble pas avoir été étudié, mais pourrait logiquement s'avérer néfaste.

Autres travaux :

Tabagisme et vision des couleurs *(51) :*

Trois groupes ont été comparés : non fumeurs, fumeurs de plus ou moins 20 cigarettes par jour (1999).
Seul le groupe des gros fumeurs a montré un trouble de la perception des couleurs.

Effet sur le champ visuel *(52)* :

Menée sur 24 fumeurs modérés en bonne santé comparativement à 16 non fumeurs (d'âge et de sexe comparable), l'étude a montré une sensibilité rétinienne diminuée chez les fumeurs, alors que la vision centrale restait intacte.
Les auteurs suggèrent que cela est dû à un effet cumulatif de l'intoxication sur la rétine et/ou sur le nerf optique, même sans neuropathie évidente.

Etude de rétine de rats nouveau-nés après exposition à la nicotine pendant la gestation :

Cette expérimentation a porté sur 40 rates gravides réparties en 4 groupes égaux ; 3 groupes sont traités par injection intrapéritonéale de nicotine à des dosages différents et un groupe contrôle est traité par solution saline.
Les rétines des rats nouveau-nés ont été examinées.

Seul le groupe traité par la plus forte dose de nicotine (2mg/kg) a montré une diminution de plus de 20 % du nombre de cellules ganglionnaires rétiniennes, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur de la rétine de plus de 13 % par rapport au groupe contrôle.

Le site principal de cette atrophie était la couche plexiforme interne,constituée par les axones des cellules bipolaires et par les dendrites des cellules ganglionnaires.
Il est intéressant de noter que cellules ganglionnaires et couche plexiforme interne sont alimentées par l'artère centrale de la rétine *(53)*.

Tabac et glaucome primitif à angle ouvert :

Les études, discordantes à ce sujet, semblent pourtant être en faveur d'une non-responsabilité du tabac.

L'étude Beaver Dam n'a relevé aucun rapport entre les deux *(55)*.

Une autre étude prospective menée pendant plus de 10 ans (1986-1996) a cherché les relations entre tabagisme et glaucome .
Les sujets inclus étaient des professionnels de santé sains, d'au moins 40 ans.
Pendant le suivi les cas de glaucome apparus ont été analysés.
En tenant compte de l'âge, de l'origine ethnique, de la tension artérielle, de l'eventuelle existence de facteurs favorisant le glaucome, les auteurs n'ont pas trouvé de rapport avec le tabagisme *(56)*.

Cependant une méta-analyse publiée en 2004, incluant les études menées jusqu'au 31/12/2002, conclut au contraire que les fumeurs ont un risque significativement augmenté de développer un glaucome *(54)*.

Tous ces éléments…

… ouvrent la voie à de nombreux champs d'investigations, tant en études de populations et de pathologies ophtalmologiques liées au tabagisme, qu'en expérimentations de laboratoire.
Ils confirment la nécessité de multiplier les études, sachant la difficulté de mener celles-ci en éliminant tous les biais possibles, ce qui s'avère particulièrement ardu lors de pathologies multifactorielles.

8 . Conclusion

Le tabac est reconnu comme un grand pourvoyeur de maladies cardiovasculaires, respiratoires, cancéreuses, gynécologiques, obstétricales…

Sur le plan ophtalmologique l'effet secondaire le plus connu du public est l'irritation conjonctivale qui affecte également les non fumeurs. Mais il est également un facteur de risque réel de maladies ophtalmiques beaucoup plus graves :

- la dégénérescence maculaire liée à l'âge,
- la cataracte,
- l'ophtalmopathie dysthyroïdienne,
- l'amblyopie carentielle.

On suspecte son rôle aggravant dans le déclenchement de facteurs amblyogènes chez l'enfant né de mère fumeuse, dans le syndrome sec et dans la neuropathie optique de Leber.

Par ses effets ischémique, toxique cellulaire et oxydatif, il peut favoriser de sévères lésions sur les tissus oculaires *(59).* Il favorise ainsi l'évolution de certaines maladies vers la cécité *(60).*

Dans le colloque singulier médecin-patient, l'attitude consistant à « faire peur » est reconnue comme contre-productive.

Mais sachant les liens entre pathologies ophtalmiques et tabac, le thérapeute peut se montrer plus vigilant vis à vis des antécédents familiaux et personnels du patient et tenter davantage de l'aider à développer sa motivation vis à vis de l'arrêt.

Par contre, dans l'action envers les populations ne faut-il pas rejoindre l'action des auteurs anglo-saxons, unanimes à réclamer la mention du risque de cécité dans les campagnes anti tabac ? *(60) (57).*

Par exemple, depuis ces dernières années le gouvernement de Nouvelle-Zélande s'est « engagé à encourager les néo-zélandais à ne pas fumer (…) et risquer leur vue autant que leur vie » (Allen spokesman of Ministery of Health New-Zealand 2001) *(61).*

La mention dans des articles de journaux, sur l'association entre tabagisme et cécité a été suivie rapidement d'une augmentation des appels sur la ligne téléphonique Quitline (ligne nationale néo-zélandaise d'aide à l'arrêt du tabac) *(1) (58).*

Les propositions actuelles de prévention pourraient alors porter sur *(1)* :

- les campagnes audiovisuelles,
- les mentions sur les paquets de tabac au sens large (et pas seulement pour les cigarettes),
- une information des professionnels : généralistes et ophtalmologues particulièrement, de façon à ce qu'ils pensent à orienter les patients à risque vers les consultations de tabacologie.

Y aurait-il par ailleurs, un intérêt à une supplémentation antioxydante et vitaminique préventive chez les grands fumeurs ?

Dans tous les cas, le conseil nutritionnel consistant à augmenter sa ration en légumes, fruits, poissons et huiles riches en omega 3 (ex : colza), au-delà du bénéfice connu sur la santé en général, reste valable dans le cas des maladies ophtalmologiques.

On voit donc qu'un travail important reste à accomplir dans la compréhension de la toxicité du tabac et dans l'information du public sur ses effets ophtalmologiques.

9 . Bibliographie

1	Kelly SP, Thornton J, Lyratzopoulos G, Edwards R, Mitchell P	Smoking and blindness / British Medical Journal 2004; 328 : 537 - 538
2	Hyman L, Neborsky R	Risk Factors for age-related macular degeneration : an update / Curr opin Ophthalmol 2002; 13 (3) : 171 - 5
3	Collège des ophtalmologistes	Polycopié national d'ophtalmologie / CHU Pitié - Salpétrière Paris 2003-2004, 211 pages
4	Hubel D	L'œil, le cerveau et la vision / Coll L'univers des sciences éd Belin Paris sept 1994
5	ANAES	Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge / service évaluation des technologies Paris sept 2001
6	Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousin SW	Nicotine increases size and severity of experimental choroïdal neo vascularization / Invest. Ophthalmol Vis Sci, 2004; 45 (1) : 311 - 317
7	Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, De Jong P,	Risk Factors for aged related degeneration : pooled findings from 3 continents / Ophthalmology 2001 - 108 (4) : 697 - 704
8	Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP	Age related macular degeneration : etiology pathogenesis and therapeutic strategies / Surv Ophthalmol 2003; 48 (3) : 257 - 93
9	Age Related Eye Disease Study Research Group (AREDS)	A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age related macular degeneration and vision loss / Arch Ophthalmol 2001 ; 119 : 1417 - 1436
10	Delcourt C	Stress oxydant et vitamines antioxydantes dans les pathologies oculaires liées à l'âge : résultats de l'étude POLA / INSERM Unité 500 - Montpellier http://www.ceiv.org/presse/presse/pdf/Cdelcourt.pdf
11	Delcourt C	Facteurs de risques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge - données épidémiologiques, influence de la nutrition sur l'œil / INSERM Unité 500 - Montpellier http://www.ceiv.org/presse/presse/pdf/ResumeCDelcourt.pdf
12	Soubrane G, Coscas G	Dégénérescence maculaire liée à l'âge / Revue du praticien 1997 ; 378 : 23 - 27

13	Mauget Faÿsse M	Place de l'homéopathie dans le traitement de la DMLA / Communication aux 6°journées de l'Institut Boiro n mars 2004 - Cité Internationale de Lyon
14	Flament J	Ophtalmologie - Pathologie du système visuel / Coll Abrégés Masson nov 2002
15	Macular Photocoagulation Study Group	Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy / Arch Ophthalmol 1986 ; 104 (4) : 503 - 12
16	Klein R, Klein BE, Moss SE,	Relation of smoking to the incidence of age related maculopathy - the Beaver Dam Eye Study / Am J Epidemiol 1998 ; 147 (2) : 103 - 10
17	Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT	Age related macular degeneration and smoking - the Rotterdam Study / Arch Ophthalmol 1996 ; 114 (10) : 1193 - 6
18	Taylor H, Tikellis G, Robman L, Mc Carty C, Mc Neil J	Vitamin E supplementation and macular degeneration : randomised controll trial / BMJ 2002 ; 325 : 11
19	Chan D	Cigarette smoking and age related macular degeneration / Optum Vis Sci 1998 ; 75 (7) : 476 - 84
20	Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR	Smoking and the 5-year incidence of age related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study / Arch Ophthalmol 2002 ; 120 : 1357 - 1363
21	ANAES	Evaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte / Service évaluation des technologies fév 2000; 59 pages
22	Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Wilson PW, Ferris FL, Colton T, and al.	Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities The Framingham studies / Arch Ophthalmol 1997 ; 115 (9) : 1113 - 8
23	Weintraub JM, Willett VC, Rosner B, Colditz GA, Seddon JM, Hankinson SE	Smoking cessation and risk of cataract extraction among US women and men / Am J Epidemiol 2002 ; 155 (1) : 72 - 9
24	Klein BE, Klein R, Moss SE	Correlates of lens thickness : the Beaver Dam Eye Study / Invest Ophthalmol & Visual Science 1998 ; Vol 39 : 1507 - 1510
25	Foster PJ, Wong TY, Machin D, Johnson GJ, Seah SKL	Risk factors for nuclear, cortical and posterior subcapsular cataracts in the chinese population of Singapore : the Tanjong Pagar Survey / British J of Ophthalmol 2003 ; 87 : 1112 - 20

26	Cekic O	Effect of cigarette smoking on copper, lead, and cadmium accumulation in human lens / British J Ophthalmol 1998 ; 82 : 186 - 8
27	Delcourt C	Quels sont les facteurs de risques des cataractes ? Réponses / Concours médical 2000 ; 19 : 1239 - 42
28	Cawood T, Moriarty P, O' Shea D	Recent developments in thyroid eye disease / BMJ 2004 ; 329 : 385 - 90
29	Wechsler B	L'ophtalmopathie basedowienne - communication au 7°congrès de la Société Tunisienne de Médecine Interne : Œil et médecine interne 2004 http://www.stmi.org.tn/docs/confèrences_date.htm
30	Pfeilschifter J, Ziegler R	Smoking and endocrine ophthalmopathy : impact of smoking severity and current vs life time cigarette consumption / Clin Endocrinol (Oxf) 1996 ; 45 (4) : 477 - 81
31	Vestegaard P	Smoking and thyroid disorders - a meta-analysis / Europ Journ Endocrinol 2002 ; 146 (2) : 153 - 61
32	Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell' Unto E, and al.	Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves Ophthalmopathy / Annals of Internal Medicine 1998 ; Vol 129 ; 8 : 632 - 5
33	Man K	Risk of smoking in thyroid - associated orbitopathy / Exp Clin Endicrinol Diabetes 1999 ; 107 suppl 5 : S 164 - 7
34	Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J	Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy / British Journ of Ophthalmol 2003 ; 87 : 773 - 6
35	ANAES	Dépistage précoce des troubles de la fonction visuelle chez l'enfant pour prévenir l'amblyopie / Service recommandations et références professionnelles oct 2002 ; 120 pages
36	Perriot J, Llorca PM, Boussiron D, Schwan R	Tabacologie et sevrage tabagique / Pathologie science ; Ed John Libbey Eurotext juin 2003 ; 234 pages

37	Hakim RB, Tielsch JM	Maternal cigarette smoking during pregnancy - A risk factor for childhood strabismus / Arch Ophthalmol 1992 ; 110 (10) : 1459 - 62
38	Saw SM, Chia KS, Lindstrom JM, Tan DT, Stone RA	Childhood myopia and parental smoking / British journ Ophthalmol 2004 ; 88 (7) : 934 7
39	INSERM Expertise Collective	Déficits visuels : dépistage et prise en charge chez le jeune enfant / Dossier de presse - Paris 26/6/2002
40	Encyclopédie Médico-Chirurgicale	Ophtalmologie Vol 5 - 21 - 485 - A - 30
41	Lessel S	Nutritional Amblyopia / Journ Neuroophthalmol 1998 ; 18 (2) : 106 - 11
42	Oku H, Fukushima K, Sako H, Namba T, Wakakura M	Chronic toxicity of tobacco smoke on the visual system / Abstract in Pubmed : national Library of national Medicine : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi
43	Grus FH, Sabuncuo P, Augustin A, Pfeifer N	Effect of smoking on tear proteins / Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002 ; 240 (11) : 889 - 92
44	Satici A, Bitiren M, Ozardali I, et al.	The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics : a clinical, histological and biochemical study / Acta Ophthalmol Scand 2003 ; 81 (6) : 583 - 7
45	Klein R, Klein B, Moss S	Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome / Arch Ophthalmol 2000 ; 118 : 1264 - 68
46	Fattorusso V, Ritter O	Vademecum Clinique : du diagnostic au traitement 13° édition / Ed Masson 1990 ; 1754 pages
47	Chaine G	Ophtalmologie / Coll Intermed ; Ed Doin Paris 2000 ; 298 pages
48	Durand H, Biclet P	Dictionnaire des examens biologiques et investigations complémentaires / Ed Douin Paris 1999 ; 836 pages
49	Ernst S, Tournier C, Piquot X, Erbeczi M, Delbosc B	La neuropathie optique de Leber / 1993 ; CHU Besançon ; http://www.ssco.asso.fr/symposiums/1993/la_neuropathie_optique.htm
50	Orssaud C	Leber's hereditary optic neuropathy / nov 2003 ; Hopital Européen G Pompidou ; site orphanet ; http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-LHON.pdf

51	Erb C, Nicaeus T, Adler M, Isensee J, Zrenner E, Thiel HJ	Colour vision disturbances in chronic smokers / Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999 ; 237 (5) : 377 - 80
52	Hepsen IF, Everekliogiu C	Defective visual field tests in chronic heavy smokers / Act Ophthalmol Scan 2001 ; 79 (1) : 53 - 6
53	Everekliogiu C, Ozkiris A, Alasehirli B, Sari I, and al.	Effect of gestational nicotine treatment on newborn rat retina / Ophthalmic Physiol Opt 2003 ; 23 (6) : 527 - 33
54	Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A, Peponis V	Epidemiological association between cigarette smoking and primary open angle glaucoma : a meta-analysis / Public Health 2004 ; 118 (4) : 256 - 61
55	Klein BE, Klein R, Ritter LL	Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open angle glaucoma / Ophthalmology 1993 ; 100 (11) :1609 - 13
56	Kang JH, Pasquale L, Rosner BA, et al…	Prospective Study of cigarette smoking and the risk of primary open angle glaucoma / Arch Ophthalmol 2003 ; 121 : 1762 - 68
57	Wilson G, Field AP, Wilson N,	Smoke gets in your eyes : smoking and visual impairment in New-Zealand / N Z Med Journal 2001 ; 114 (1142) : 471 - 4
58	Wilson G, Field AP, Wilson N, Hodgen E, Mills J , Thomson G	Journal article on smoking and blindness prompts significantly more calls to the Quitline / N Z Med Journal 2002 ; 115 (1152) : 199 - 200
59	Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS	The association between cigarette smoking and ocular diseases / Hong-Kong Med Journal 2000 ; 6 (2) : 195 - 2002
60	Solberg Y, Rosner M, Belkin M	The association between cigarette smoking and ocular diseases / Surv Ophthalmol 1998 ; 42 (6) : 535 - 47
61	Robinson AM	Link between smoking and blindness another reason to quit / Media release - Allen spokesman of Ministery of Health New Zealand 26/10/2001 http://www.ndp.govt.nz/media/2001/moh26oct2001.html