



# REDUCTION DES RISQUES ET REDUCTION DE LA CONSOMMATION : MODALITES ET INTERÊT DANS LA PRISE EN CHARGE DU TABAGISME.

**Docteur Jean PERRIOT**

Pneumologue - Addictologue  
Dispensaire Emile Roux – CLAT 63  
perriotjean@gmail.com



DIU de Tabacologie et d'aide au sevrage tabagique  
Clermont-Ferrand le 18 Mai 2022



## REDUCTION DES RISQUES ET DE LA CONSOMMATION DE TABAC ?

Concept de « *RISK REDUCTION STRATEGIES IN SMOKING* »

**Cigarette : mode de consommation de tabac le plus fréquent, toxique (combustion) et addictif (nicotine).**

Martinet Y, *et al. Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 13S109-13S118.

**Pathologie induite par le tabagisme (dose/durée dépendante sans effet seuil)**

Jimenez-Ruiz, *et al. Eur Respir J* 1998 ; 11:473-9.

**L'arrêt du tabagisme est une épreuve marquée de fréquents échecs :**

73,6 % des fumeurs veulent arrêter le tabac; 22,3% essaient et 4,1% arrêtent

Etter JF, *et al. Prev Med* 1997 ; 26 : 280-5

80 % des tentatives d'arrêts les mieux aidées échouent.

Fiore MC, *et al. US Public Health Service*, 2000.

80 % des fumeurs ne sont pas prêts à arrêter le tabac dans les 30 jours

Wewers ME, *et al. Med* 2003 ; 36 : 710-20.

## « *HARM REDUCTION* » : REDUCTION DES RISQUES UN CONCEPT JUDICIEUX ?

### DES FAITS

**50 % des fumeurs décèdent de leur tabagisme.**

**Une perception différente selon que l'approche est individuelle ou générale :**

- Approche « Santé Publique » (prévention primaire, législation)
- Approche « Individuelle » (tabagisme = addiction sévère = sevrage ou limitation des dommages)

Aider et protéger ceux qui n'arrive pas ou ne veulent pas arrêter de fumer

**APPROCHE PREPs** : « *Potential Reduced Exposure Products* »

**REDUCTION DE CONSOMMATION** : « 50 % vs. consommation habituelle »

Prignot J. Formules alternatives à l'arrêt et emploi des marqueurs d'imprégnation in « la réduction des risques par un bon usage des substituts nicotiniques ». Les Entretiens du Carla 2011 ; 2 : 84-95.

### LA REALITE

**L'arrêt du tabagisme est une priorité** car seul il limite les dommages liés au tabagisme.

**La réduction de consommation** est licite chez certains fumeurs (mais pas une fin en soi).

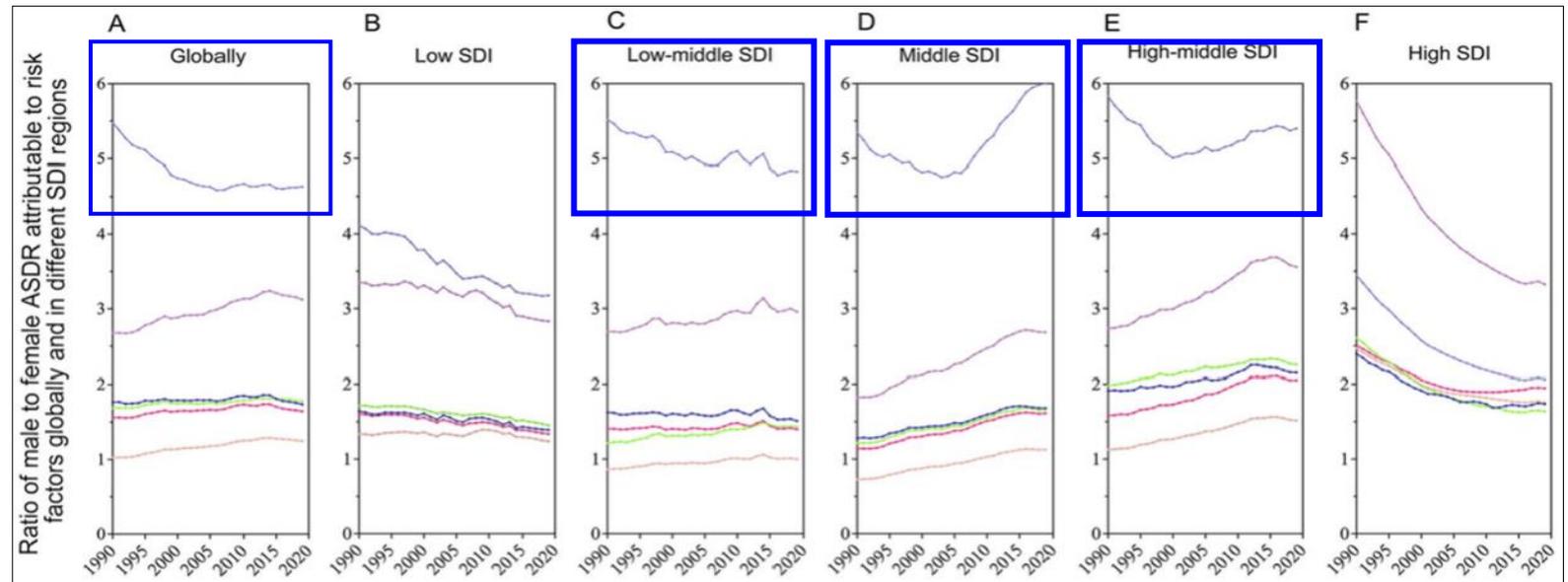
« *Clearing the Smoke, Assessing the Science Base for the Tobacco Harm Reduction* »  
Food and Drug Administration – Institute of Medicine (2001)

Incidence des cas et décès par maladies respiratoires chroniques (1990-2019).

| Characteristics               | 1990                                  |                                   | 2019                             |                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                               | Incidence, new cases, million, 95% UI | Number of deaths, million, 95% UI | Incidence cases, million, 95% UI | Number of deaths, million, 95% UI |
| Global                        | 52.09 (45.47–60.63)                   | 3.09 (2.58–3.34)                  | 77.63 (68.88–87.93)              | 3.97 (3.58–4.30)                  |
| <i>Gender</i>                 |                                       |                                   |                                  |                                   |
| Male                          | 26.41 (22.82–30.89)                   | 1.73 (1.51–1.88)                  | 39.01 (34.42–44.61)              | 2.23 (2.03–2.45)                  |
| Female                        | 25.68 (22.65–29.74)                   | 1.36 (1.02–1.51)                  | 38.61 (34.36–43.39)              | 1.74 (.46–1.96)                   |
| <i>Sociodemographic index</i> |                                       |                                   |                                  |                                   |
| Low                           | 5.05 (4.22–6.09)                      | 0.22 (0.19–0.25)                  | 9.35 (7.84–11.23)                | 0.36 (0.31–0.40)                  |
| Low-middle                    | 9.80 (8.52–11.32)                     | 0.76 (0.63–0.85)                  | 15.68 (13.91–17.72)              | 1.22 (1.03–1.38)                  |
| Middle                        | 14.52 (12.17–17.36)                   | 1.04 (0.82–1.15)                  | 20.95 (18.45–23.96)              | 1.20 (1.06–1.34)                  |
| High-middle                   | 11.01 (9.76–12.70)                    | 0.74 (0.60–0.81)                  | 13.35 (11.94–4.96)               | 0.65 (0.58–0.77)                  |
| High                          | 11.69 (10.41–13.34)                   | 0.32 (0.30–0.35)                  | 16.63 (14.87–18.54)              | 0.53 (0.45–0.56)                  |

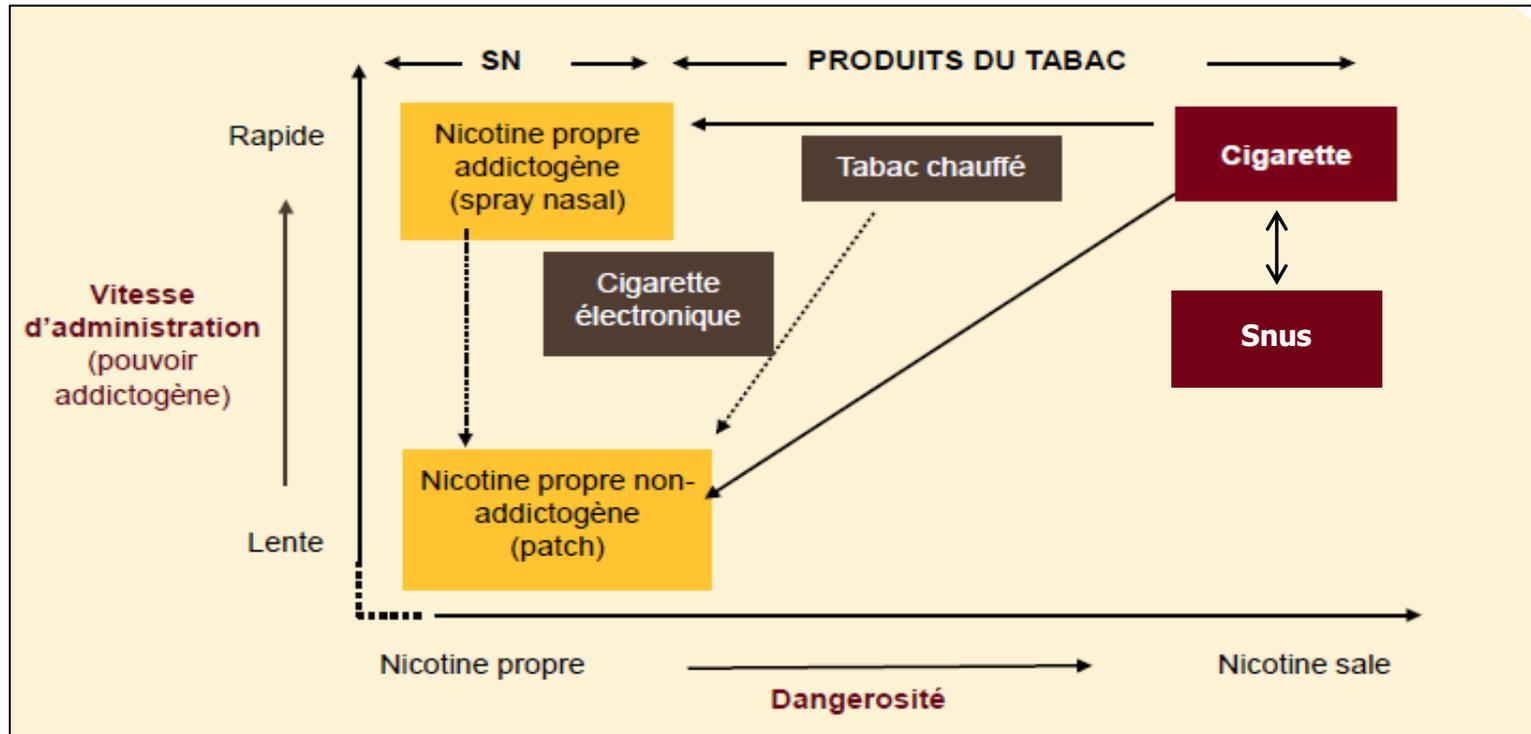
Taux de mortalité H/F en fonction des Facteurs de risques et du niveau des pays (1990-2019).

- ◆ Smoking
- ◆ Occupational particulate matter
- ◆ Ambient ozone pollution
- ◆ Particulate matter pollution
- ◆ Low temperature
- ◆ Secondhand smoke



# REDUIRE LES DOMMAGES DU TABAC ?

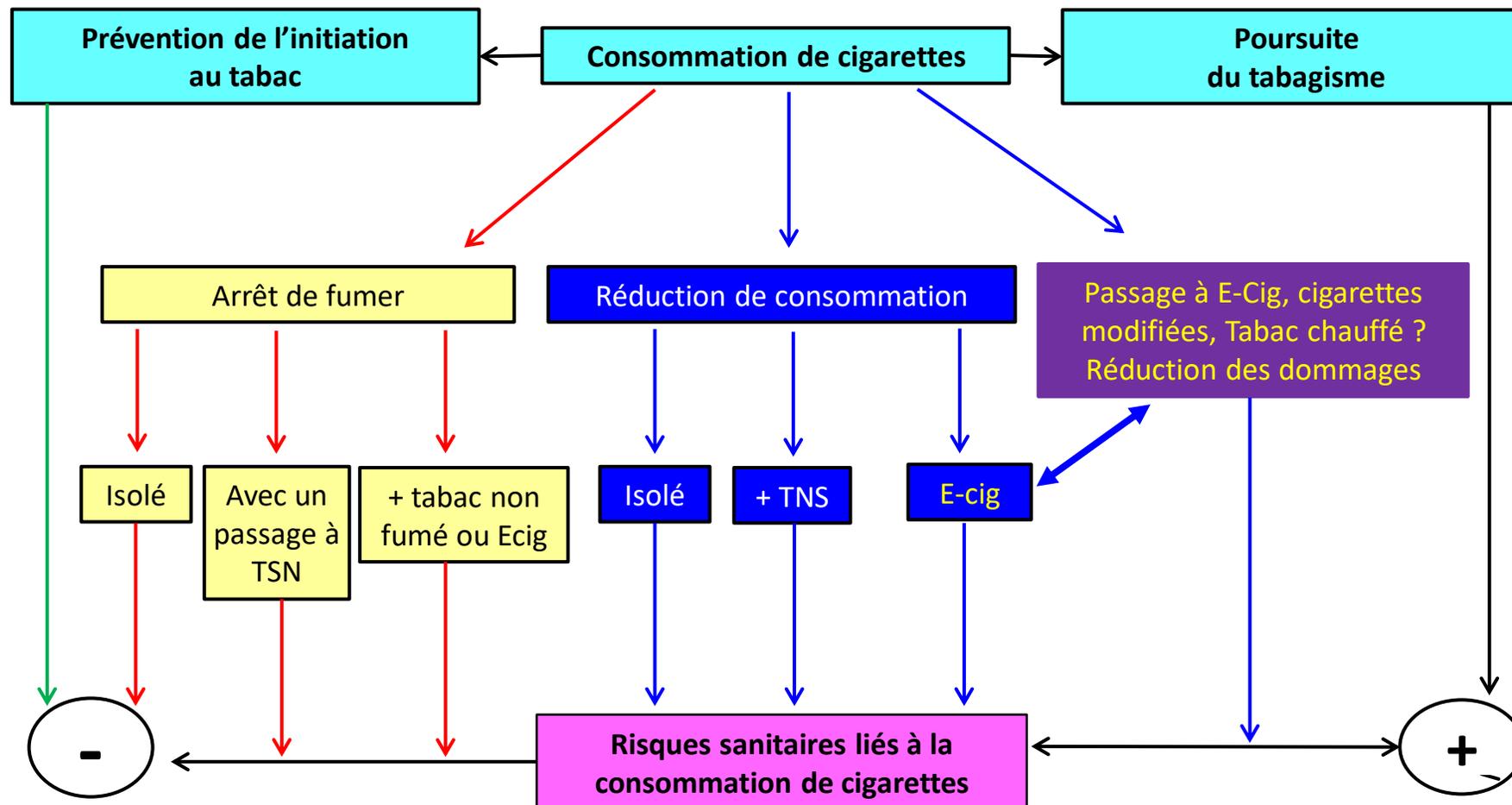
- 1 - Les risques dépendent de la combustion du tabac et de la durée d'exposition
- 2 - La dépendance dépend de la vitesse d'atteinte du cerveau par la nicotine



Hajek P, et al. *Prev Med* 2007 ; 44:230-4.  
Martinet Y, *Rev Mal Respir* 2006;23 : 109-118.  
Rose JE, et al. *PNAS* 2010 ; 107:5190-5.

Diapositive Y. Martinet

# MODALITE DE LA REDUCTION DES RISQUES OU DOMMAGES



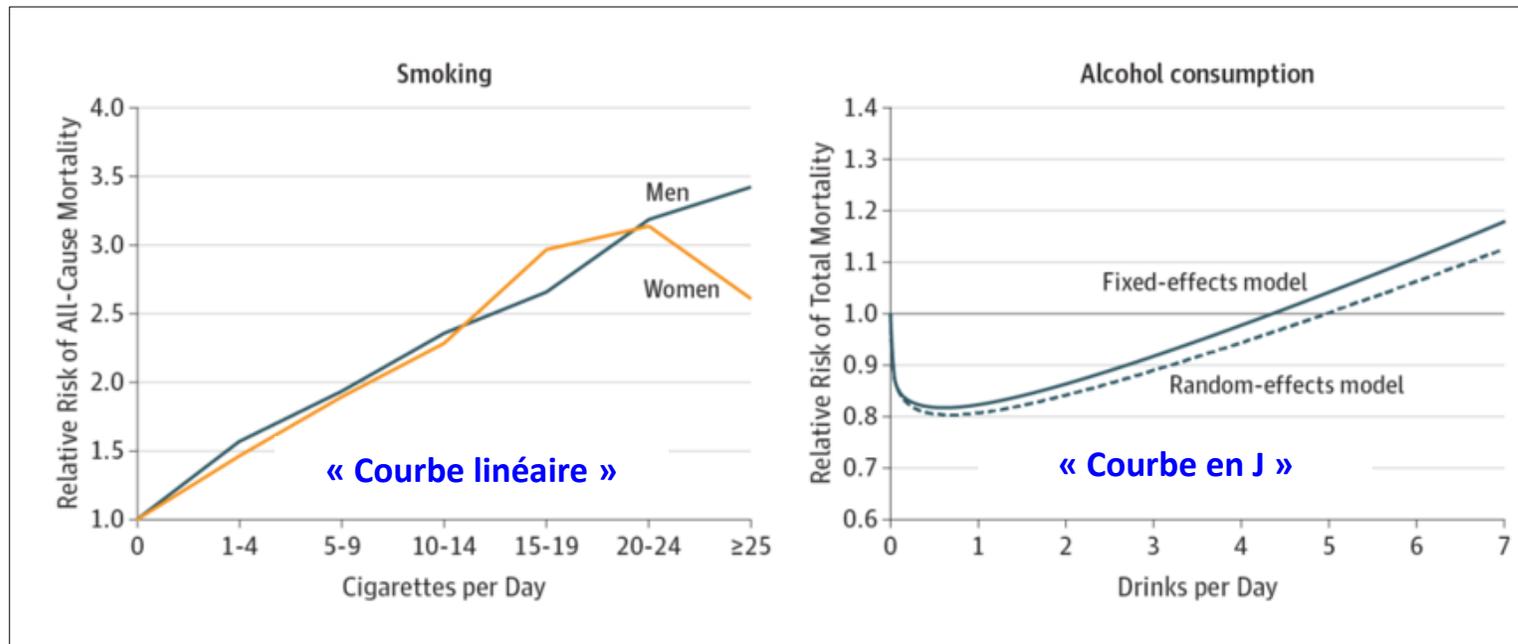
# REDUCTION DES RISQUES OU DES DOMMAGES

## LA PROBLEMATIQUE SE RESUME A QUATRE QUESTIONS

- 1 - Une consommation chronique du tabac faible est-elle associée à :**
  - **un excès de risque de mortalité et morbidité par rapport à l'absence de consommation tabagique** (petits fumeurs *vs.* non - fumeurs) ?
  - **un risque moindre pour la santé qu'une consommation modérée ou forte ?** (petits fumeurs *vs.* Moyens ou gros fumeurs)
- 2 - Une réduction de la consommation chronique est-elle associée à une réduction de risque pour la santé *vs.* une consommation stable ou l'arrêt de la consommation ?** (exposition stable *vs* réduction *vs.* arrêt)
- 3 - La réduction préalable de la consommation facilite-t-elle l'arrêt du tabac ?**
- 4 - Quelles autres solutions pour une réduction des risques ?**

# 1 - NATURE DE LA RELATION MORTALITÉ - EXPOSITION ?

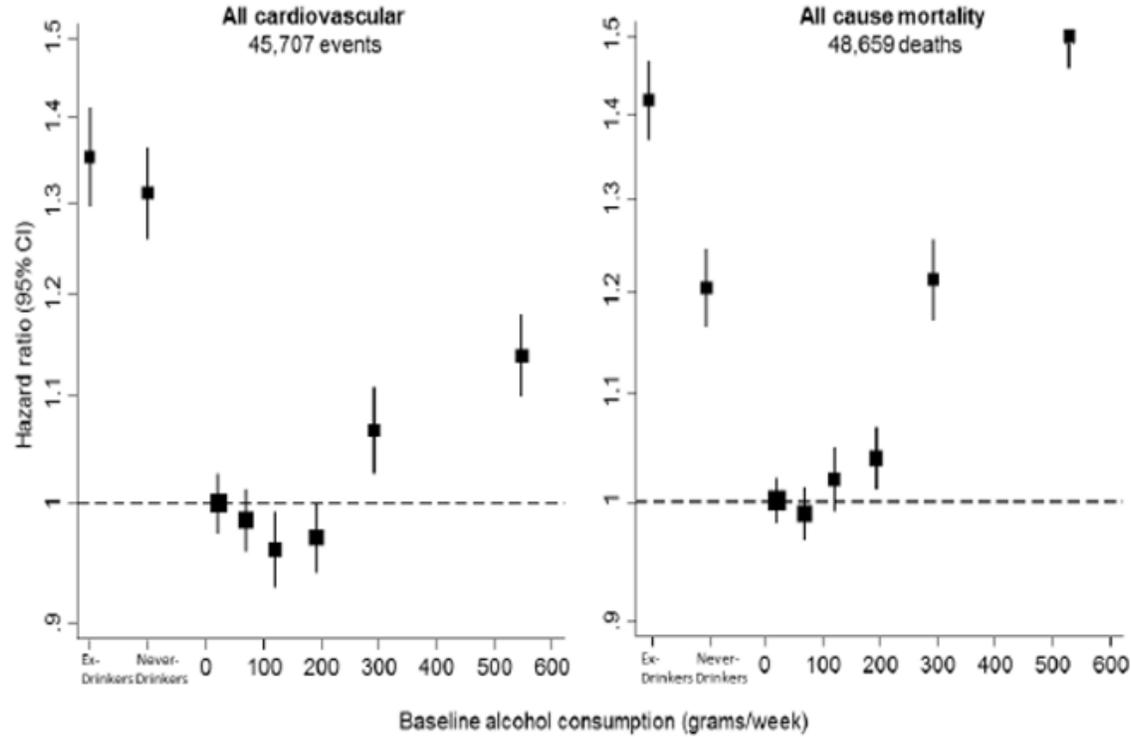
La mortalité est associée d'une façon linéaire avec la consommation de cigarette (C/J) pas avec celle d'alcool. **Toute consommation de cigarette est associée à un risque de mortalité.**



Berlin I. FMT 2020, Lyon.

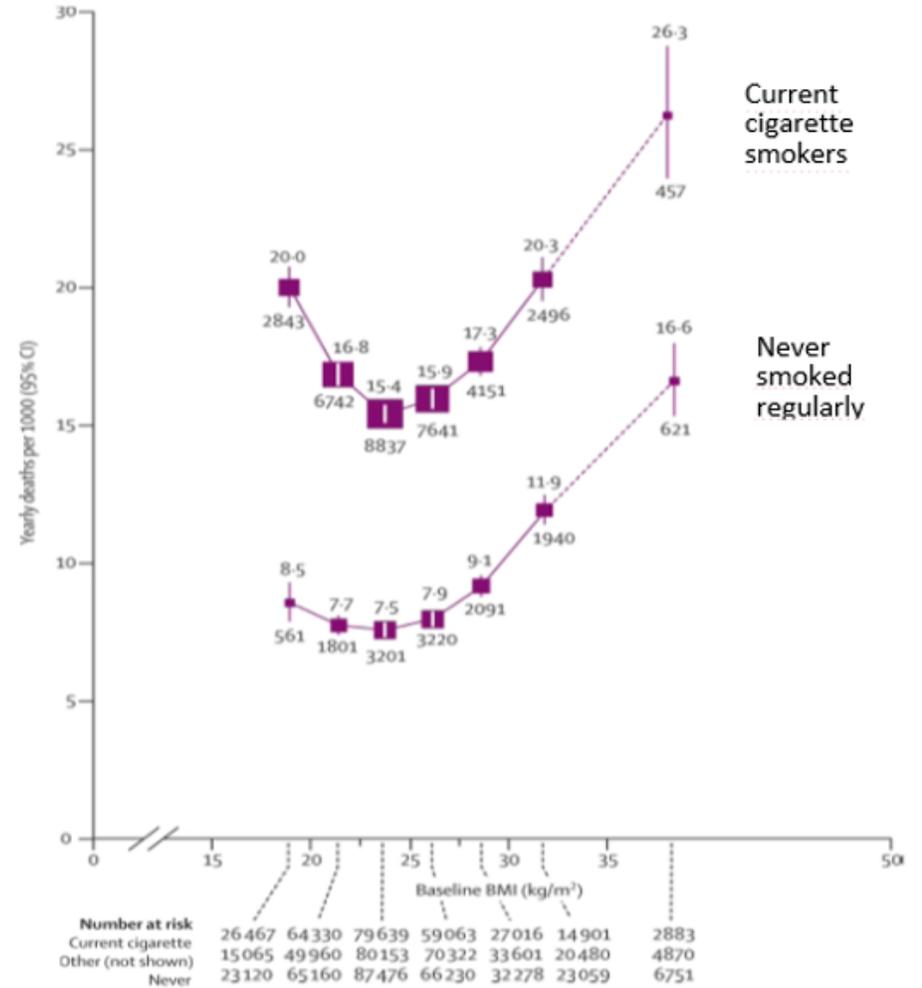
Examples of Linear Curve for Mortality vs Cigarette Use and J-Shaped Curve for Mortality vs Alcohol Consumption. Smoking plot created using data from Bjartveit and Tverdal. Alcohol consumption plot adapted from Di Castelnuovo *et al.*

Shape of association between baseline alcohol consumption, including ex- and non-drinkers, with all cardiovascular disease and all-cause mortality.

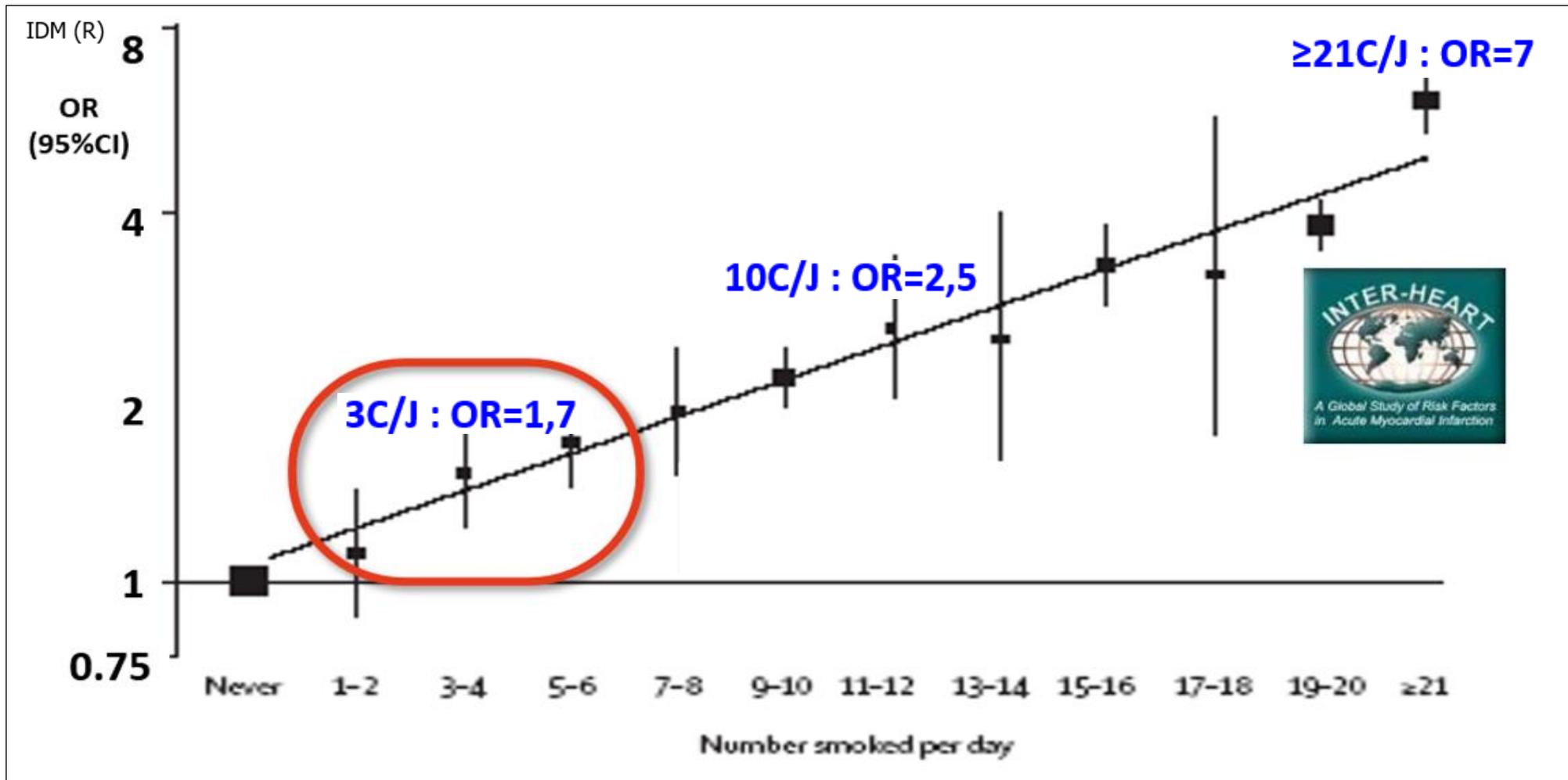


Adjusted for age, smoking and history of diabetes, and stratified by sex and EPIC centre. Alcohol consumption categories amongst current drinkers were  $>0\text{--}\leq 50$  grams/week,  $>50\text{--}\leq 100$  grams/week,  $>100\text{--}\leq 150$  grams/week,  $>150\text{--}\leq 250$  grams/week,  $>250\text{--}\leq 350$  grams/week and  $>350$  grams/week. The reference category is the lowest baseline alcohol consumption category ( $>0$  and  $\leq 50$ g/week). Studies with fewer than five events of any outcome were excluded from the analysis of that outcome. The sizes of the boxes are proportional to the inverse of the variance of the log-transformed hazard ratios. Vertical lines represent 95% CIs. Individuals for whom we were unable to distinguish as ex- or never- drinkers were excluded from the analysis.

Décès toutes causes fumeur, non-fumeurs (30-79ans) en fonction de l'IMC.

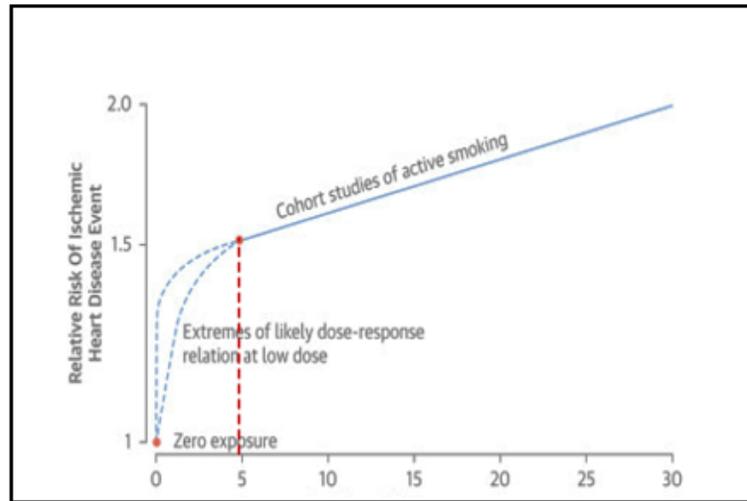


**Il n'y a pas de seuil de consommation : le risque d'infarctus du myocarde (IDM) s'accroît avec l'augmentation de la consommation de cigarettes**



# L'augmentation du risque est plus rapide avec 1-5 C/J qu'au-delà de 5 C/J

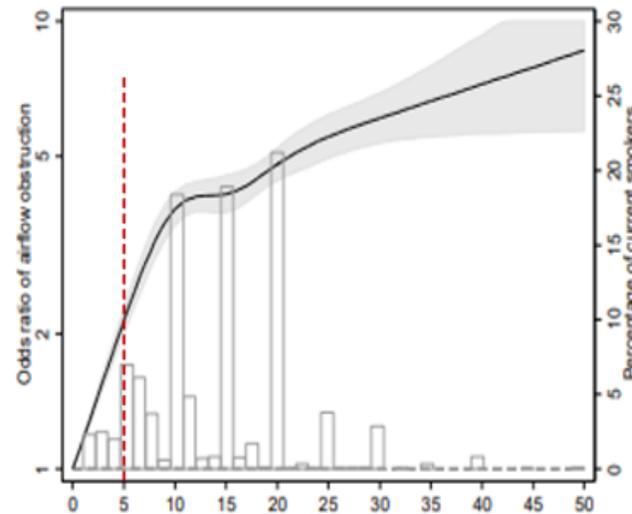
## Risque de maladie coronaire



Nombre de cigarettes par jour

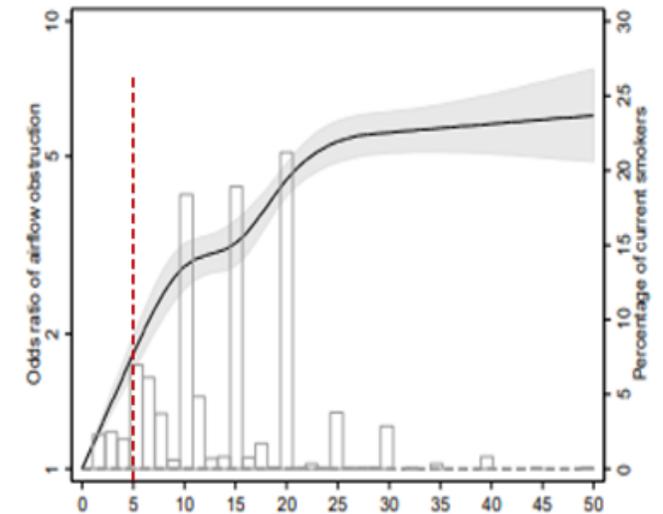
## Risque de BPCO

### Femmes fumeuses



Nombre de cigarettes par jour

### Hommes fumeurs



Nombre de cigarettes par jour

Morris Pb, et al. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 :1378–1391.  
Amaral AFS et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1226-1235.

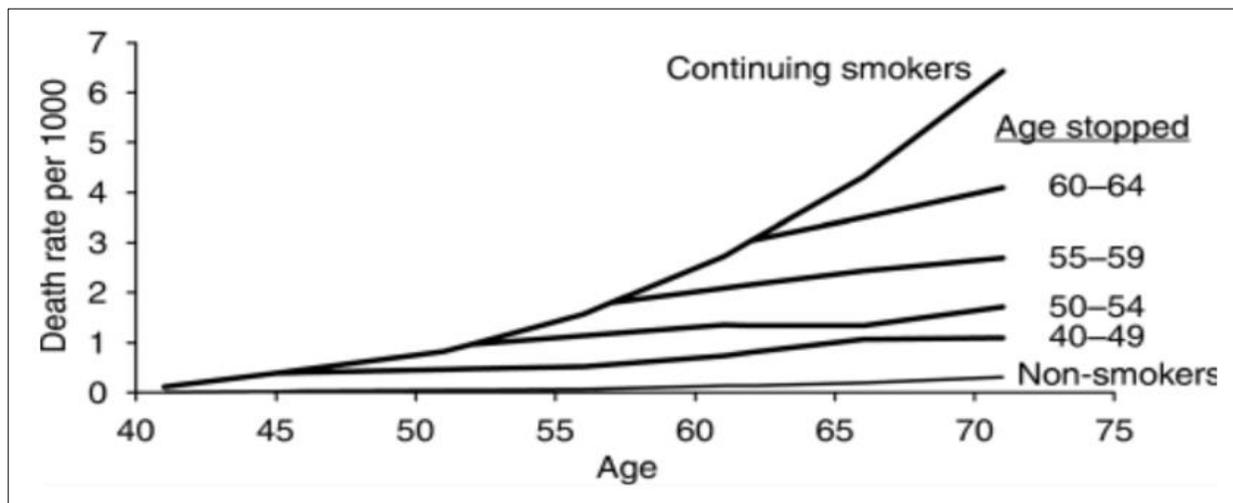
## La durée d'exposition élément déterminant du risque de cancer bronchique

Le risque de cancer bronchique dépend de la **durée d'exposition** (années), de l'**âge de début du tabagisme**, du **niveau de consommation** (C/J), de la **vulnérabilité de l'individu**, de l'**âge d'arrêt du tabac**.

**Nombre de cigarettes (C/J)**  
( $Q \times 2 : R \times 2$ )

**Durée d'exposition (Années)**  
( $D \times 2 : R \times 23$ )

**Paquets - Années (PA)**  
Imprécision



Doll R. *Cancer Res* 1978;38:3573-83.  
Peto J. *Br J Cancer* 2012;107:406-7.  
Peto J. *Br J Cancer* 2011;104:104:389.  
Doll R, et al. *BMJ* 2004;328(7455):1519.  
Flanders WD, et al. *Cancer Res* 2003;3:556-62.

### Age d'arrêt du tabac et risque de cancer bronchique

30 ans

R cumulé : 2%

60 ans

R cumulé : 10%

Pas d'arrêt et risque à 75ans

R cumulé : 16%

# 1 - LA REDUCTION DE CONSOMMATION REDUIT-ELLE LES RISQUES ?

Méta-analyse sur 14 études (suivi : 5 à 17 ans)  
6 études de cohorte ; 3 cas témoins ; 5 de suivi  
Comparaison « Réducteurs : R » (consommation  
« 50% consommation initiale) à « fumeurs : F ».

Risque de survenue du cancer bronchique (R vs. F)  
RR = 0,78 (IC 95% : 0,68-0,99) -20%

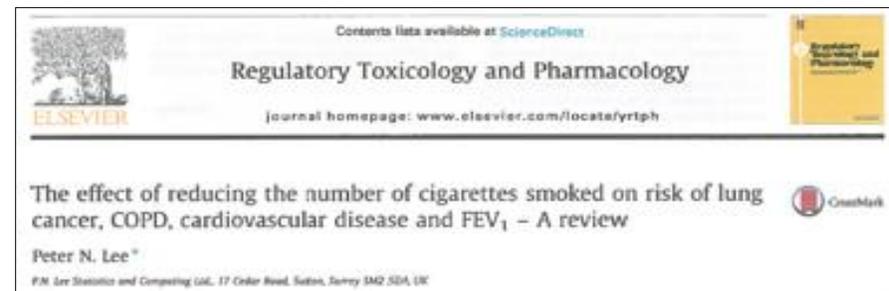
Risque de décès par cardiopathie (R vs. F)  
RR = 0,93 (IC 95% : 0,84-1,03) NS

Pas d'effet positif sur BPCO & déclin du VEMS

Pas de réduction de la mortalité liée au tabagisme

**RR = 0,92 (IC 95% : 0,85-1,01) NS**

Lee PN. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013 ; 67:372-81.



## Suivi 32 ans

| Fument 1 à 4 cig/j |                            | OR ajustés (IC 95%)        |  |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| MORTALITE par      | Hommes                     | Femmes                     |  |
| Coronaropathie     | 2.74 (2.07 to 3.61)        | 2.94 (1.75 to 4.95)        |  |
| Tout cancer        | 1.08 (0.78 to 1.49)        | 1.14 (0.84 to 1.55)        |  |
| Cancer du poumon   | 2.79 (0.94 to 8.28)        | 5.03 (1.81 to 13.98)       |  |
| <b>Toute cause</b> | <b>1.57 (1.33 to 1.85)</b> | <b>1.47 (1.19 to 1.82)</b> |  |
| Fument 5 à 9 cig/j |                            |                            |  |
| Coronaropathie     | 2.47 (2.06 to 2.94)        | 3.55 (2.57 to 4.89)        |  |
| Tout cancer        | 1.63 (1.38 to 1.92)        | 1.44 (1.22 to 1.71)        |  |
| Cancer du poumon   | 11.30 (6.59 to 9.39)       | 11.85 (6.43 to 18.84)      |  |
| <b>Toute cause</b> | <b>1.94 (1.77 to 2.12)</b> | <b>1.90 (1.69 to 2.14)</b> |  |

**A noter le chevauchement des IC 95 % entre 1-4 cpj et 5-9 cpj.**

K Bjartveit, A Tverdal. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. Tobacco Control 2005;14:315–320. doi: 10.1136/tc.2005.011932

**Une réduction de la consommation chronique de tabac ne s'accompagne pas de la réduction de la mortalité liée à cette consommation.**

| Référence: pas de réduction | Risque relatif | IC 95%           |
|-----------------------------|----------------|------------------|
| Mortalité toute cause       | 0.92           | 0.85–1.01        |
| Risque cardiovasculaire     | 0.93           | 0.84–1.03        |
| <b>Cancer du poumon</b>     | <b>0.81</b>    | <b>0.74-0.88</b> |
| Cancer lié au tabac         | 0.95           | 0.88-1.02        |

**Réduction de la consommation : pas de réduction de mortalité.**

Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV1 – A review. Regul Toxicol Pharmacol. 2013 Dec;67(3):372-81

### 3 - LA REDUCTION DE CONSOMMATION FACILITE-T-ELLE L'ARRÊT DU TABAC ?

#### A - REDUCTION DE LA CONSOMMATION PAR TNS

**BMJ**

School of Health and Population Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT  
Correspondence to: D Moore  
dj.moore@bham.ac.uk

Cite this as: *BMJ* 2009;338:b1024  
doi:10.1136/bmj.b1024

**RESEARCH**

Moore D, et al. *BMJ* 2009;338:b1024

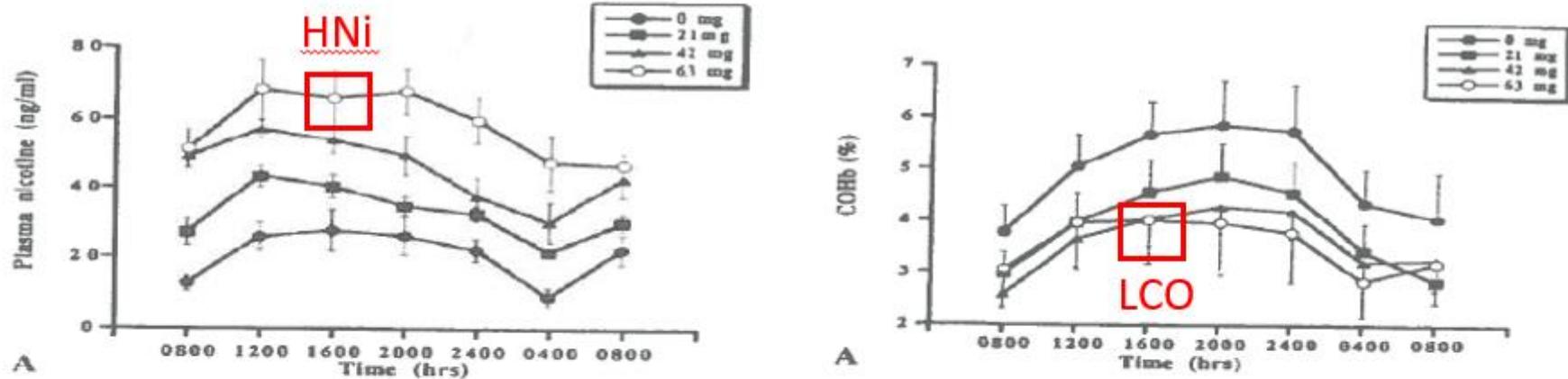
**Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis**

David Moore, senior reviewer Paul Aveyard, NIHR career scientist Martin Connock, systematic reviewer Dechao Wang, systematic reviewer Anne Fry-Smith, information specialist Pelham Barton, senior lecturer

**TNS (TD et/ou FO) vs PCB Arrêt OR=2,06 (IC 95% : 1,34 -3,15)**

Risks and benefits of Long-Term Use of Nicotine Replacement Therapy (NRT) Products (Public Workshop). October 26-27, 2010  
[www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm221185htm](http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm221185htm)

## Les fumeurs titrent la nicotine : « apport de TNS, il tirent moins sur la cigarette »



Cigarette smoking, nicotine and carbon monoxide exposure in different nicotine patch dosing conditions

| Patch dose | Cigarettes smoked <sup>a</sup> | $\Delta$ AUC nicotine <sup>b</sup> | Nicotine intake from cigarettes <sup>d</sup> | Nicotine intake per cigarette <sup>e</sup> | AUC COHb <sup>d</sup> |
|------------|--------------------------------|------------------------------------|--|--|-----------------------|
| mg/24 h    |                                | ng/ml*hr                           | mg   | mg   | %*hr                  |
| 0          | 17.2 ± 2.4                     | 500 ± 95 <sup>c</sup>              | 35.9 ± 4.0 <sup>c</sup>                      | 2.5 ± 0.5                                  | 129 ± 16              |
| 21         | 16.2 ± 2.1                     | 417 ± 73                           | 30.4 ± 3.9                                   | 2.2 ± 0.3                                  | 101 ± 13 <sup>d</sup> |
| 42         | 15.5 ± 1.4                     | 334 ± 53                           | 27.4 ± 4.4                                   | 1.9 ± 0.3                                  | 92 ± 11 <sup>d</sup>  |
| 63         | 12.7 ± 1.3                     | 276 ± 45 <sup>c</sup>              | 20.7 ± 3.1 <sup>c</sup>                      | 1.6 ± 0.3                                  | 93 ± 20 <sup>d</sup>  |

Zevin S, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. Clin Pharmacol Ther. 1998 Jul;64(1):87-95.  
 Benowitz NL, Zevin S, Jacob P 3rd. Suppression of nicotine intake during ad libitum cigarette smoking by high-dose transdermal nicotine. J Pharmacol Exp Ther. 1998 Dec;287(3):958-62.

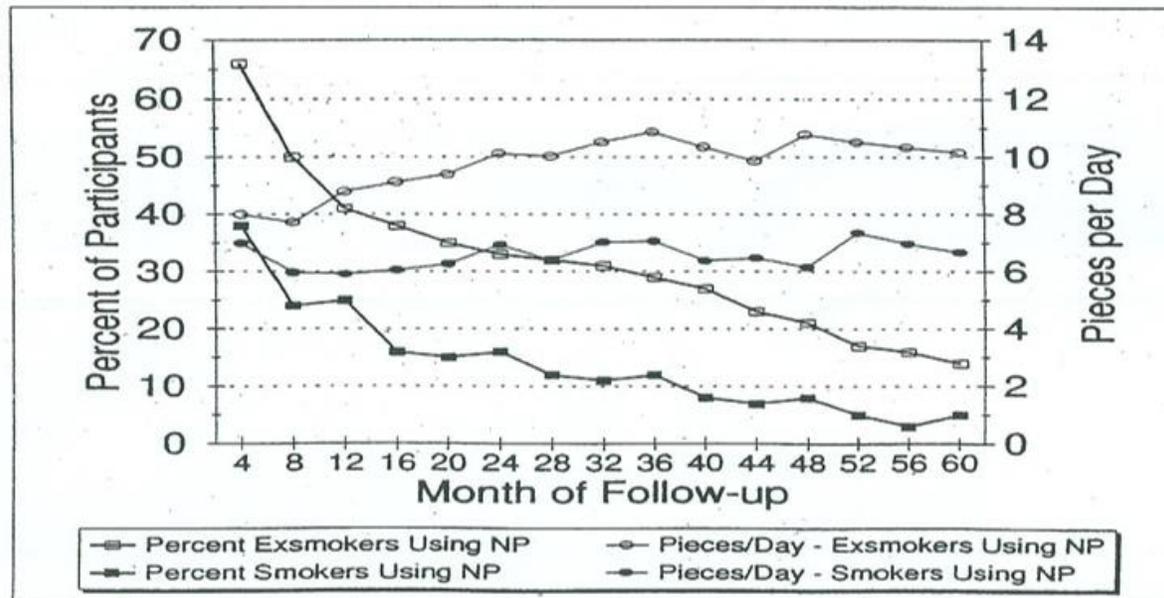
**Murray RP, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3 094 participants in the lung health study. *CHEST* 1996 ; 109 : 438-45.**

3 923 patients (G 2 mg Ad libitum + 12 réunions de groupe / 10 Sem.) + 1 964 contrôles. **5 ans de suivi.**  
Bonne tolérance (aucun accident coronarien).

**14 % ex-F consomment 10 G/j et 5 % F 7 G/j avec réduction du COE (corrélée à la ↘ nb C/J).**

**Murray RP, et al. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health study reseach Group. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51: 1317-26.**

La répétition de tentatives d'arrêts permet de ralentir la dégradation de la fonction ventilatoire (FEV1).



**Etter JF, et al. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit : A randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002 ; 22 (5) : 487-95.**

923 fumeurs ( $\geq 20$  C/J) pas d'intention d'arrêt dans les 6 mois.

3 groupes : NRT (inhalateur ou N4 mg ou N15 mg ou combinaison), PCB, contrôle. Suivi 6 mois.

**M6 : NRT réduction moyenne 10 C/J (Bonne tolérance) PCB 7,5 C/J, contrôle 2,5 C/J.**

NRT tentative d'arrêt 28 %, PCB 27 %, contrôle 21 %.

**Augmentation de la motivation à l'arrêt dans le groupe réduction (vs. autres groupes)**

TABLE 4. Characteristics of participants 6 months after randomization. intention-to-treat analysis (variables with missing data at follow-up were set to their baseline values)\*

|   | Nicotine<br>(N = 265) | Placebo<br>(N = 269) | Control<br>(N = 380) | p-Value<br>nicotine vs.<br>placebo | p-Value<br>nicotine vs.<br>control | p-Value<br>placebo vs.<br>control |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Cigarettes per day, mean (SD)   | 19.0 (11.1)           | 20.6 (10.0)          | 25.4 (12.6)          | 0.070                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Reduction in CPD since baseline, mean (SD)                                | -10.9 (11.2)          | -8.7 (10.0)          | -4.9 (8.3)           | 0.022                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Reduction in CPD since baseline, median                                   | -10                   | -7.5                 | -2.5                 | 0.037                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Reduced CPD to $\leq 50\%$ of baseline, %                                 | 35.1                  | 27.9                 | 13.6                 | 0.073                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Smoke $\leq 10$ cigarettes per day, %                                     | 23.4                  | 17.1                 | 10.8                 | 0.070                              | < 0.001                            | 0.020                             |
| CPD as % of baseline  | 64.7                  | 72.1                 | 83.1                 | 0.006                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Intensity of smoking, 0-100 score   | 62.8                  | 67.8                 | 75.4                 | 0.018                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Change in intensity of smoking  | -14.3                 | -10.1                | -4.4                 | 0.054                              | < 0.001                            | 0.001                             |
| Quantity of smoke inhaled, 0-10 score                                     | 6.0                   | 6.4                  | 6.9                  | 0.028                              | < 0.001                            | < 0.001                           |
| Change in quantity of smoke inhaled                                       | -1.3                  | -1.0                 | -0.5                 | 0.19                               | < 0.001                            | 0.003                             |
| No puff of tobacco in past 7 days, %                                      | 5.3                   | 2.2                  | 4.1                  | 0.063                              | 0.48                               | 0.19                              |
| No puff of tobacco in past 4 weeks, %                                     | 4.2                   | 1.9                  | 3.9                  | 0.120                              | 0.85                               | 0.14                              |
| Smoke tobacco, %  |                       |                      |                      |                                    |                                    |                                   |
| Every day   | 87.9                  | 94.4                 | 94.1                 | 0.030                              | 0.002                              | 0.20                              |
| Occasionally (not every day)  | 7.2                   | 3.3                  | 1.8                  |                                    |                                    |                                   |
| Never   | 4.9                   | 2.2                  | 4.1                  |                                    |                                    |                                   |
| Made $\geq 1$ quit attempt of $\geq 24$ hours since entry in the study, % | 28.3                  | 27.1                 | 21.4                 | 0.76                               | 0.04                               | 0.08                              |
| Stage of change, %  |                       |                      |                      |                                    |                                    |                                   |
| Precontemplation  | 39.2                  | 43.9                 | 42.4                 | 0.057                              | 0.22                               | 0.30                              |
| Contemplation   | 49.8                  | 46.8                 | 49.1                 |                                    |                                    |                                   |
| Preparation   | 4.2                   | 6.7                  | 4.1                  |                                    |                                    |                                   |
| Action  | 6.8                   | 2.6                  | 3.6                  |                                    |                                    |                                   |
| Maintenance   | 0                     | 0                    | 0.8                  |                                    |                                    |                                   |

\*CPD, cigarettes smoked per day.

**Bolliger CT, et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tobacco Res* 2002 ; 4 : 433-9.**

Réducteurs (50%, 6 semaine à 2 ans, COE stable) vs. contrôle :

- **cotinine** : - **60 %** vs. 1 %
- HDL cholestérol : - 2,42 vs. 1,67 mmol/l
- Hb : - 5,67 vs. -1,34g/l
- FC : - 3,7 vs. + 1/mn
- **Qual de vie** : + **9,4** vs. 2,34 points
- FEV et FVC stables

**Rennard S, et al. Short-term smoking reduction is associated with reduction in measures of lower respiratory tract inflammation in heavy smokers. *Eur Respir* 1999 ; 3 : 752-9.**

15 fumeurs (> 40 C/J) ; EFR Nle, **Fibro-LBA** (réduction 9 semaines N2mg x 10/J)

- 13/15 réduisent (- 44 % COE)
- **↘ inflammation** (sécrétion bronches : - 24 %, cellularité LBA : - 20 %, PN : - 38 %, **↘ activité élastasique**)

Table 1. Baseline demographic characteristics including smoking status and history

| Characteristic               | Successful reducers (n = 25) | Control group (n = 285) |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| No. of cigarettes smoked/day | 26.9 ± 8.7 (15-40)           | 29.0 ± 11.7 (15-70)     |
| Exhaled CO level (ppm)       | 26.9 ± 12.1 (10-51)          | 27.5 ± 11.8 (10-61)     |
| Plasma cotinine (ng/ml)      | 306 ± 145 (28-546)           | 355 ± 130 (37-760)      |
| FTND score                   | 4.96 ± 2.26 (1-10)           | 5.54 ± 2.05 (1-10)      |

Values are expressed as mean(SD or range).

CO, carbon monoxide; FTND, Fagerström Test for Nicotine Dependence.

<sup>a</sup> p<0.05 between groups.

Table 2. Change from baseline to month 24 in cardiovascular and pulmonary risk markers, mean values ± SD

|   | Successful reducers (n = 25) |             |                      | Control group (n = 285) |             |                      | Intergroup p value <sup>b</sup> |
|---|------------------------------|-------------|----------------------|-------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------|
|   | Baseline                     | Change      | p value <sup>a</sup> | Baseline                | Change      | p value <sup>a</sup> |                                 |
| Cholesterol (n = 22, 259), mmol/l       | 6.18 ± 1.2                   | -0.22 ± 0.9 | 0.38                 | 5.95 ± 1.7              | -0.09 ± 1.1 | 0.045                | 0.53                            |
| HDL (n = 22, 258), mmol/l               | 1.03 ± 0.3                   | 0.49 ± 0.3  | <0.001               | 1.09 ± 0.3              | 0.41 ± 0.3  | <0.001               | 0.083                           |
| Cholesterol/HDL (n = 22, 258)           | 6.54 ± 2.4                   | -2.42 ± 1.7 | <0.001               | 5.83 ± 2.1              | -1.67 ± 1.3 | <0.001               | 0.024                           |
| LDL (n = 22, 257), mmol/l               | 4.05 ± 1.3                   | -0.62 ± 0.9 | 0.002                | 3.97 ± 1.1              | -0.46 ± 0.9 | <0.001               | 0.39                            |
| WBC (n = 24, 268), (10 <sup>9</sup> /l) | 8.60 ± 2.0                   | -0.80 ± 2.6 | 0.28                 | 7.69 ± 2.1              | 0.18 ± 1.9  | 0.050                | 0.11                            |
| Hemoglobin (n = 24, 268), g/l           | 143.5 ± 15.9                 | -5.7 ± 9.4  | 0.007                | 146.7 ± 12.1            | -1.3 ± 7.5  | 0.004                | 0.023                           |
| Hematocrit (n = 24, 268), %             | 43.3 ± 4.7                   | -1.5 ± 2.9  | 0.028                | 44.4 ± 3.6              | -0.44 ± 2.5 | 0.006                | 0.054                           |
| Fibrinogen (n = 23, 268), g/l           | 3.19 ± 0.69                  | 0.06 ± 0.77 | 0.89                 | 2.97 ± 0.59             | 0.20 ± 0.54 | <0.001               | 0.12                            |
| FEV <sub>1</sub> (n = 25, 285), l       | 2.71 ± 0.65                  | -0.09 ± 0.2 | 0.020                | 2.83 ± 0.79             | -0.06 ± 0.3 | <0.001               | 0.49                            |
| FVC (n = 25, 282), l                    | 3.40 ± 0.66                  | -0.06 ± 0.4 | 0.34                 | 3.61 ± 0.94             | -0.04 ± 0.5 | 0.22                 | 0.45                            |
| Pulse rate (n = 25, 285), beats/min     | 78.6 ± 11.0                  | -3.7 ± 10.4 | 0.089                | 76.9 ± 9.7              | 1.0 ± 11.0  | 0.15                 | 0.043                           |
| Systolic BP (n = 25, 285), mmHg         | 130 ± 21                     | -9.5 ± 20.0 | 0.032                | 127 ± 18                | -1.9 ± 16.7 | 0.040                | 0.099                           |
| Diastolic BP (n = 25, 285), mmHg        | 82 ± 12                      | -4.4 ± 13.9 | 0.167                | 80 ± 11                 | -1.2 ± 11.2 | 0.054                | 0.32                            |
| Weight (male) (n = 8, 138), kg          | 81.0 ± 7.1                   | 2.1 ± 5.1   | 0.38                 | 80.8 ± 12.9             | 1.1 ± 4.2   | <0.001               | 0.55                            |
| Weight (female) (n = 17, 147), kg       | 62.7 ± 9.4                   | 2.7 ± 2.4   | <0.001               | 63.8 ± 11.2             | 1.6 ± 6.4   | <0.001               | 0.029                           |

WBC, white blood cell count; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; BP, blood pressure; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume during 1 s; FVC, forced vital capacity.

<sup>a</sup> p value from Wilcoxon's signed rank sum test for within group comparison for change up to 24 months.

<sup>b</sup> p value from Mann-Whitney U test for intergroup comparison for change up to 24 months.

**Carpenter MJ, et al. Effect of smoking reduction on later cessation : A pilot experimental study. *Nicotine Tob Res* 2003 ; 5 : 155-62.**

Etude expérimentale : arrêt, tentative d'arrêt, motivation à l'arrêt (groupe réduction vs. arrêt immédiat)

**Groupe avec sevrage initial (24<sup>ème</sup> semaine)**

- **Motivation au changement** inférieure (**tendance ↘**)
- 34 % avec une tentative d'arrêt de 24 h
- **9 % avec une abstinence de 7 jours**

**Groupe avec réduction initiale (24<sup>ème</sup> semaine)**

- **Motivation au changement** supérieure (**tendance ↗**)
- 25 % avec une tentative d'arrêt de 24 h
- **13 % avec une abstinence de 7 jours**

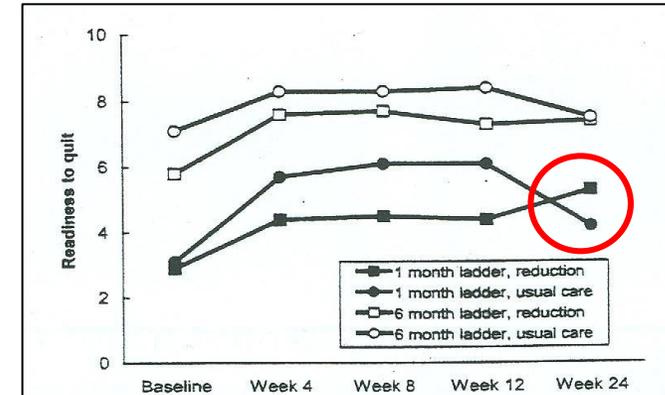


Figure 1. Changes in readiness to quit

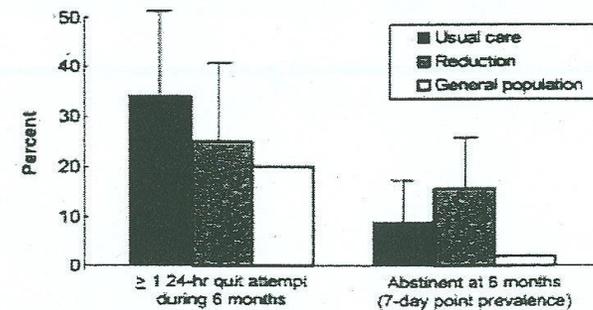


Figure 2. Percentage of quit attempts and abstinence (with confidence intervals)

## REDUCTION DE CONSOMMATION PAR TNS : QUELS RISQUES ?

### TNS : MEILLEUR RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE TOUTES POPULATIONS CONFONDUES

- Murray RP, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3 094 participants in the lung health study. *CHEST* 1996 ; 109 : 438-45.  
 Mahmarian JJ, et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:125-30.  
 Wisborg K. Nicotine Patches for Pregnant Smokers. A randomized Controlled Study. *Obstetric & Gynecology* 2000; 96 (6) : 967-71  
 Dupont P, et al. Sécurité d'emploi de la nicotine au long cours : le débat n'est pas clos. *Rev mal Respir* 2016 ; 33:892-8. (N Nitrosamines Carcinogènes)  
 Sims TH, et al. Pharmacotherapie for treating tabacco dependance ; what is the ideal duration of therapy ? *CNS Drugs* 2002 ; 16 : 653-62.

### INDUCTION D'UNE DEPENDANCE AUX TNS (2 à 12% d'utilisation prolongée des TNS FO>TD)

Comparisons of long-term NRT users, NRT-free abstainers, and patients who did not manage long-term abstinence in baseline variables

|                                     | Abstainers<br>Using NRT at 1 year (N=58-76) <sup>+</sup><br>Mean (S.D.) | NRT-free at 1 year (N=165-209) <sup>+</sup><br>Mean (S.D.) | Smokers at 1 year<br>(N=906-1233) <sup>+</sup><br>Mean (S.D.) | Difference between<br>groups |
|-------------------------------------|---|--|---|------------------------------|
| Age                                 | 49 (12)   | 51 (14) <sup>b, **</sup>                                   | 47 (14) <sup>b, **</sup>                                      | F=5.9, p=0.003               |
| % women                             | 61%   | 54%  | 56%   | NS                           |
| % completed education by age 16     | 53% <sup>b, *</sup>   | 68% <sup>a, c, *</sup>                                     | 60% <sup>b, *</sup>   | $\chi^2=6.5, df=2, p=0.04$   |
| % in paid employment                | 47% <sup>a, *</sup>   | 34%  | 31% <sup>c, *</sup>   | $\chi^2=8.8, df=2, p=0.01$   |
| Previously used NRT                 | 67% <sup>b, *</sup>   | 51% <sup>a, c, *</sup>                                     | 61% <sup>b, *</sup>   | $\chi^2=8.7, df=2, p=0.01$   |
| FTND                                | 5.6 (2.1) <sup>b, **</sup>  | 4.7 (2.1) <sup>a, c, **</sup>                              | 5.3 (2.2) <sup>b, **</sup>                                    | F=7.4, p=0.001               |
| Smokes for withdrawal relief        | 63% <sup>b, **</sup>  | 40% <sup>a, c, **</sup>                                    | 53% <sup>b, **</sup>  | $\chi^2=15.1, df=2, p=0.001$ |
| Smokes to help control weight       | 40% <sup>b, *</sup>   | 24% <sup>a, c, *</sup>                                     | 28% <sup>c, **</sup>  | $\chi^2=6.2, df=2, p=0.04$   |
| Longest previous abstinence (weeks) | 35.3 (79)   | 55.3 (175) <sup>b, **</sup>                                | 25.1 (73) <sup>b, *</sup>                                     | F=8.1, p<0.001               |

Data were collected at the East London Smokers' Clinic between January 2000 and November 2002.

Hajek P, et al. Dependence potential of nicotine replacement treatments: effects of product type, patient characteristics, and cost to use. *Prev Med* 2007 ; 64:230-4.

### NE PAS RECUSER CETTE OPTION THERAPEUTIQUE POUR PRÉPARER L'ARRÊT

- Pour les fumeurs qui ne peuvent ou ne veulent pas s'arrêter.
- Les fumeurs qui ne veulent pas s'arrêter mais sont prêts à réduire leur consommation.
- La réduction ne peut pas être pas « une fin en soi »... Accompagner la réduction (objectif arrêt)

## B - REDUCTION DE LA CONSOMMATION PAR VARENICLINE

### Effect of Varenicline on Smoking Cessation Through Smoking

#### Reduction: A Randomized Clinical Trial

*JAMA* 2015;313:687-94.

Jon O. Ebbert, MD<sup>1</sup>, John R. Hughes, MD<sup>2</sup>, Robert J. West, PhD<sup>3</sup>, Stephen I. Rennard, MD<sup>4</sup>,  
Cristina Russ, MD<sup>5</sup>, Thomas D. McRae, MD<sup>5</sup>, RN Joan Treadow, BSN<sup>5</sup>, Ching-Ray Yu, PhD<sup>5</sup>,  
Michael P. Dutro, PharmD<sup>5</sup>, and Peter W. Park, PhD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA

### Population et méthode.

Varénicline (1 mgx2/J) 24 semaines vs. PCB avec réduction  $\geq 50\%$  des cigarettes à S4,  $\geq 75\%$  à S8 et tentative d'arrêt à S12.

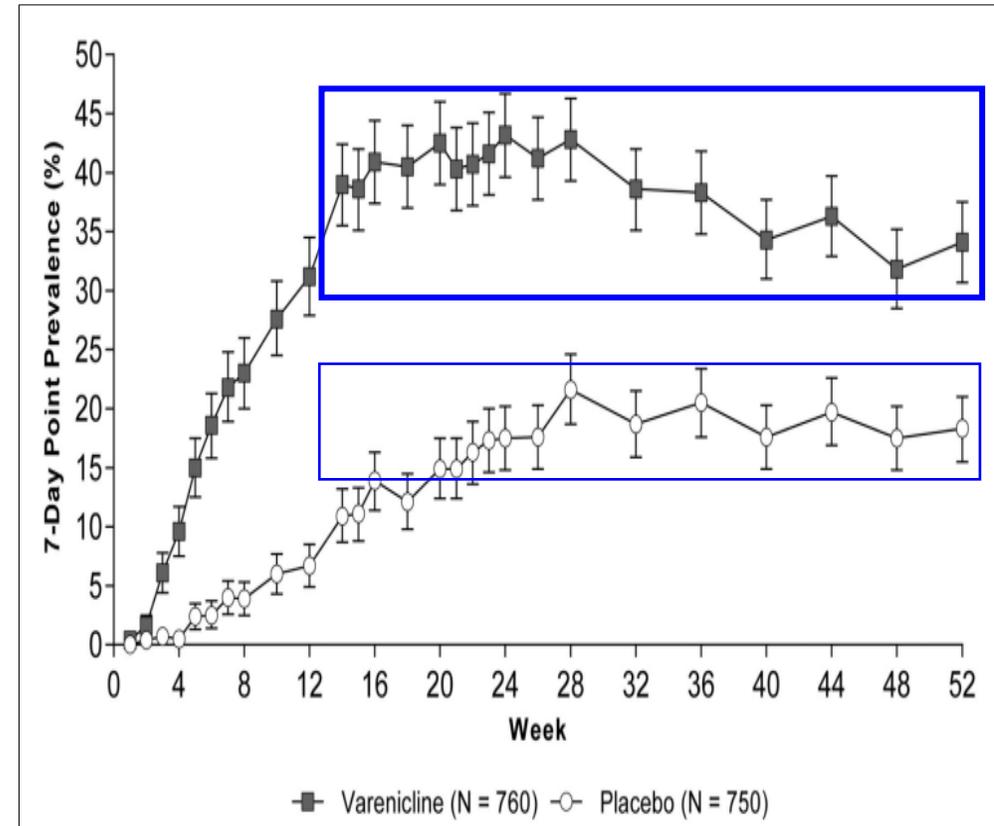
V (n=760) et PCB (n=750).

### Résultats (abstinence continue)

V S15-24 (vs. PCB) : RR = 4,6 (IC95% : 3,5 - 6,1)

V S21-24 (vs. PCB) : RR = 3,0 (IC95% : 2,4 - 3,7)

V S21- 52 (vs. PCB): RR = 4,0 (IC95% : 2,9 -5,4)



## 4 - AUTRES SOLUTIONS POUR UNE REDUCTION DES RISQUES ?

### A - SNUS ET REDUCTION DES RISQUES

#### SMOKELESS TOBACCO (SNUS)



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

REVUE GÉNÉRALE  
**Tabac non fumé**  
Smokeless tobacco

Rev Mal Respir 2011; 28(8) : 978-84.  
M. Underner<sup>a,\*</sup>, J. Perriot<sup>b</sup>

Berlin I, Mathern G. Connaissances actuelles des effets pour la santé du tabac oral avec attention particulière pour le Snus suédois.  
Rapport de la SFT pour la DGS. 01-02- 2008

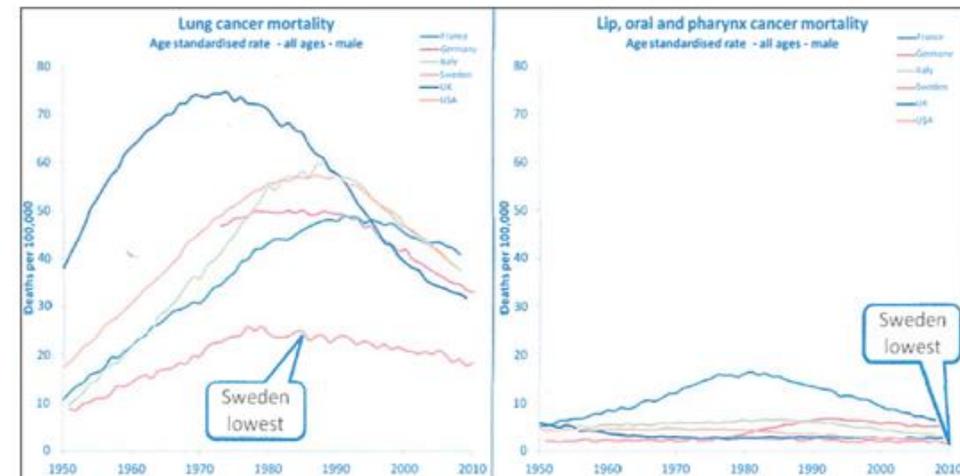


**N'induit pas de cancer bronchique ni de BPCO** (pas de combustion et « dénitrosaminé »?)

#### Responsable de maladies et de morts

- Mortalité globale OR:1,18 (IC95%:1,08-1,29)
- Cardiovasculaire RR=1,28 (IC95%:1,06-1,55)
- Cancer du pancréas RR=1,67 (IC95%:1,12-2,50)
- Path. Gravidiques et périnatale

**Très addictif** (Suède : prévalence de l'usage de la cigarette : 10% et du snus : 25%)



## B - REDUCTION DES RISQUES PAR L'E-CIGARETTE (EC)

### Aide à l'arrêt du tabac

- Aide vraisemblable (*Evidence-Based Practice*)
- Niveau de preuve faible (*Evidence-Based Medicine*)
- 2<sup>ème</sup> intention (souhaits des patients).
- En usage exclusif (pas de vapo-fumage).

### Reduction des risques

- Aérosol d'e-liquide toxicité < fumée cigarette.
- Court terme: bénéfice/risque positif (usage exclusif vs. Cig).
- Long terme : risque du tabagisme passé et poursuite CE (?).

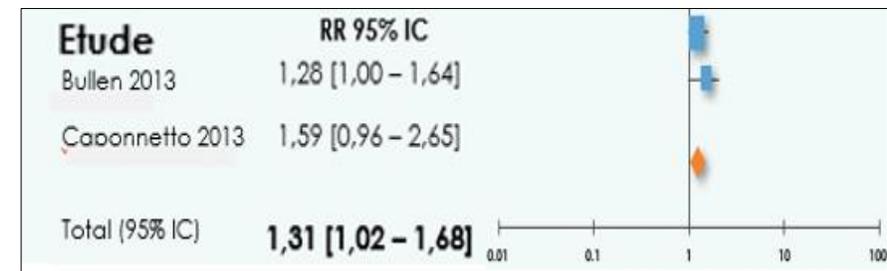
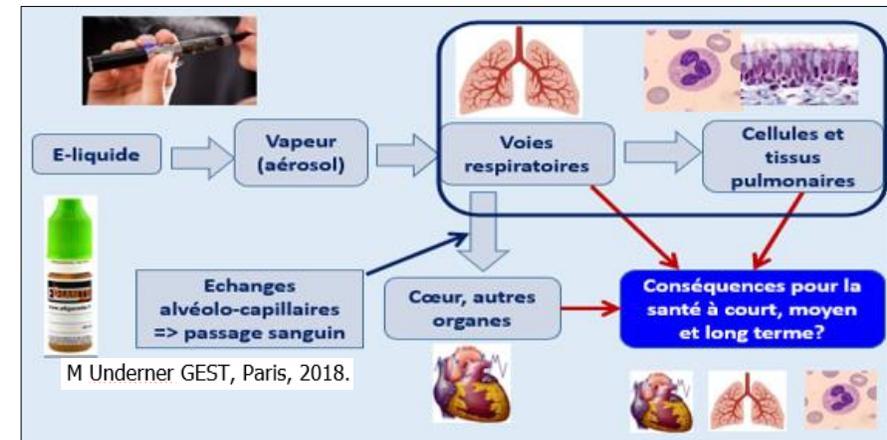
### Bénéfice pour la réduction du tabac

- Permet une réduction de la consommation de cigarettes.
- Préparer l'arrêt : niveau de preuve faible (EBM vs. EBP : pop. gen., femme enceintes...)
- *Harm - réduction* (vapo-fumage) : pop. gen., BPCO, SCZ ?...

Bullen C, et al. *Lancet* 2013;383(9905):1629-37.  
 Caponnetto P, et al. *PLoS One* 2013;(8(6):e66317.  
 Smith KM, et al. *Addiction* 2022;117(1):224-33.  
 Shittu AAT, et al. *Am J Obst Gynecol* 2022;22(5):e730e1-730e10.  
 Polosa R, et al. *Respir Res* 2016 ; 17:166.  
 Caponnetto P, et al. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:446-61.

EC (vs. TNS) : RR=1,69(IC95%:1,25-2,27) ; 3 ét.  
 EC+nic (vs. EC-nic): RR=1,71(IC95%:1,00-2,92) ; 3 ét.  
 EC (vs. TCC) : RR=2,50(IC95%:1,24-5,04) ; 4 ét.

Hartmann-Boyce J, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD010216.  
 Dautzenberg B, et al. *Rev Mal Respir* 2017;34:155-64.  
 HCSP : Avis relatif aux bénéfices risques de la cigarette électronique,26-11-2021.



## Données récentes sur la nicotine

(études animales ; l'homme est un modèle différent de l'animal)



## Immuno-suppression, inflammation, apoptose ?

Arnsen Y, et al. *J Autoimmun* 2010 ; 34 : J258-65.  
 Cardinale A, et al. *Crit Rev Toxicol*, 2012;42:1, 68-89.  
 Sussan TE, et al. *PLoS One* 2015;10 : e0116861.  
 Garcia-Arcos I, et al. *Thorax* 2018; 71:1119-1129.

## Cytotoxicité cellulaire et tissulaire ?

| Current Data for the Effects of E-cigarettes/E-liquids on the Lung |   |
|--|---|
| Tissue/Cell Type   | Effects   |
| (1) Epithelia  | ↑ Cytotoxicity <sup>[31]</sup> , ↓ Cell Viability <sup>[31]</sup> , ↑ Inflammation <sup>[94,159]</sup> , ↑ Infection <sup>[159]</sup> |
| (2) Fibroblasts  | ↑ Cytotoxicity <sup>[10,94]</sup> , ↓ Cell Viability <sup>[10,94]</sup> , Altered Morphology <sup>[94]</sup>                          |
| (3) Endothelia   | ↓ Cell Viability <sup>[133]</sup> , ↓ Electrical Resistance <sup>[133]</sup>  |
| (4) Inflammatory Cells (BALF)                                      | ↑ Macrophages <sup>[142]</sup> , ↑ Cytokine Secretion <sup>[94,95]</sup> , ↑ Infection <sup>[142]</sup>                               |

Rowell TR et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Dec 15;309 (12):L1398-409

Fig 1 : Inflammation pulmonaire

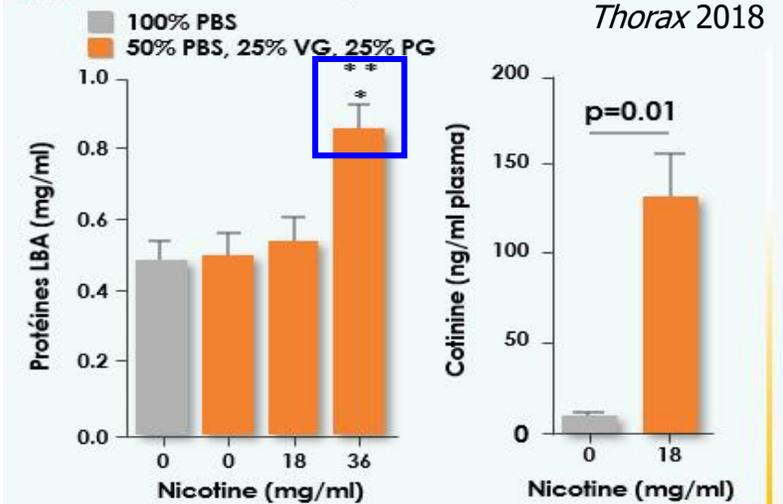
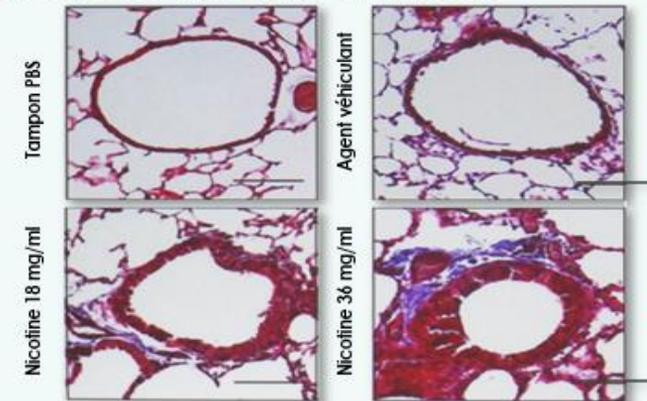


Fig 2 : Fibrose des voies aériennes



**JUUL : Nicotine (30-50mg/ml)**  
 E-cig 20mg/ml longue durée sur un poumon pathologique ?

# D - REDUCTION DE LA CONSOMMATION PAR TABAC CHAUFFE

## Composition et utilisation

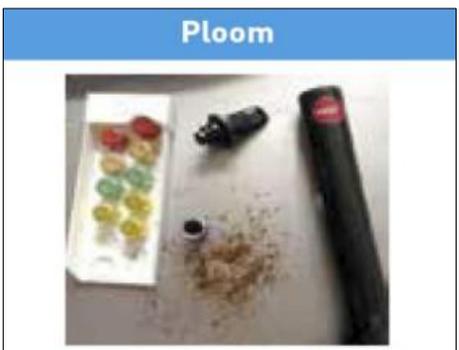
Tabac reconstitué, réduit en poudre.  
 Chauffé à 200-350° (présence CO).  
 Production d'un aérosol inhalé.



**PMI** « Heats » (350°)



**BAT** « neosticks » (180-250°)



**JTI** « vapodes » (200-250°)

## Toxicité de l'aérosol

Analogue à la fumée de cigarette.

### Pas de preuve scientifique :

- de la réduction des risques.
- de l'aide à l'arrêt du tabac.

Dautzenberg B, et al. *Rev Mal Respir* 2019;3:82-103.  
 Auer R, et al. *JAMA Inter Med* 2017;177:1050-2.  
 Dautzenberg B. *Réalités Cardilogiques* 2020;35:40-43.  
 Tattan-Birch H, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1(1):CD013790.

|                            | Cigarette | Tabac chauffé | Vape           | Substituts nicotiniques |
|----------------------------|-----------|---------------|----------------|-------------------------|
| Produit fumé               | Oui       | Oui           | Non            | Non                     |
| Production CO              | +++++     | +             | 0              | Non                     |
| Pic de nicotine (addictif) | +++++     | +++++         | ±              | ± (si oral)             |
| Nitrosamines               | +++++     | ++++          | < 0,5 % de cig | < 0,5 % de cig          |
| Goudrons                   | +++++     | ++++ (NFDPM)  | Non            | Non                     |
| Risque environnemental     | +++++     | +++++         | +              | Non                     |
| Délivrance nicotine        | +++++     | ++++          | ++++           | ++++                    |

# DISCUSSION

## SEUL L'ARRÊT DU TABAC PERMET DE REDUIRE LES RISQUES LIES A CET USAGE... QUELLE PLACE POUR LES STRATEGIES DE REDUCTION DES RISQUES ?

### QUELLES CIBLES POUR CES STRATEGIES ?

Les « *Hard-core-smokers* » (5 à 16% des fumeurs ) dans l'incapacité d'arrêt du tabac (immédiate ou durable).

Emery S, et al. *Am J Pub Health* 2000 ; 90 (3) : 387-94

Jarvis MA, et al. *BMJ* 2005 ; 326 : 1361.

Augustson EM, et al. *Nicotine Tob Res* 2004 ; 6(4) : 621-9.

Perriot J, et al. *Rev Mal Respir* 2012;29:448-61.

### QUELLES MODALITES POUR CES STRATEGIES ?

Une réduction aidée par TNS ou l'apport par E-Cig.

Fagerström KO. *Nicotine Tobacco Res* 1999;1:S201-S205.

Le Houezec J, et al. *Expert opin Pharmacother* 2013 ; 14:1959-67

Fagerström KO, et al. *Add Behav* 2014; 39:507-11.

### QUELLE PLACE POUR LES PROFESSIONNELS ?

Fluctuation du comportement du fumeur dans le temps.

Pickett KE, et al. *Nicotine Tob Res* 2003 ; 5 : 155-62.

Accompagner le changement de comportement.

Reid RD, et al. *Can J Cardiol* 2006;22:775-80.

TNS-OTC : moindre Efficacité pour l'arrêt du tabac.

Jolicoeur DC, et al. *Subst Abuse* 2003 ; 24 : 101-6.



# CONCLUSION

## L'ARRÊT COMPLET DU TABAGISME RESTE LA PRIORITE

L'essentiel de la toxicité du tabac n'est pas lié à la nicotine mais aux produits irritants, monoxyde de carbone et carcinogènes contenues dans la fumée de tabac. La toxicité de la nicotine inhalée sur le long terme est mal connue mais paraît très inférieure à celle induite par la poursuite du tabagisme.

## PROPOSER UNE REDUCTION DE CONSOMMATION TABAGIQUE

- Aux fumeurs qui ne veulent pas arrêter immédiatement.
- A ceux qui sont prêts à réduire leur consommation de tabac.
- Aux fumeurs en échecs répétés dans la tentative d'arrêt.

## ELLE DOIT ÊTRE ACCOMPAGNÉE PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE

TNS forte dose + TCC (1<sup>ère</sup> intention), l'e-cig requiert conseil d'utilisation et usage exclusif. Elle ne doit pas représenter une fin en soi (réduction des risques + accompagnement).

Remerciements à :

|               |          |
|---------------|----------|
| G Peiffer     | Metz     |
| M Underner    | Poitiers |
| Y Martinet    | Nancy    |
| I Berlin      | Paris    |
| J Le Houezec  | Rennes   |
| B Dautzenberg | Paris    |
| P Arvers      | Grenoble |



## POUR EN SAVOIR PLUS

- Martinet Y, Bohadana A, Wirth N, et al. Risk reduction strategies in smoking. *Rev Mal Respir* 2006;23 : 109-118.
- Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV(1)-a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013 ; 67:372-81.
- Etter JF, Laszlo E, Zellwegger JP, et al. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit : A randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002 ; 22 : 487-95.
- Murray RP, Bailey WC, Daniels K, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3 094 participants in the lung health study. *Chest* 1996 ; 109 : 438-45.
- Ebbert JO, Hugues JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction : a randomized clinical trial . *JAMA* 2015;313:687-94.
- Underner M, Perriot J. Smokeless tobacco. *Rev Mal Respir* 2011;28:978-84.
- Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD010216.
- Dautzenberg B, Adler M, Garelik, et al. Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement. *Rev Mal Respir* 2017;34:155-64.
- Vanderkam P, Boussageon R, Underner M, et al. Efficacy and security of electronic cigarette for tobacco harm reduction: Systematic review and meta-analysis. *Presse Med* 2016; 45: 971-85.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique. 26 novembre 2021.
- Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L, et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1(1):CD013790.
- Le Houezec J. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac? L'utilisation de nicotine sans combustion. *Alcoologie et Addictologie* 2017; 39 : 138-147.
- Berlin I. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac? *Alcoologie et Addictologie* 2017; 39 : 128-137.