

REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE TABAC

Docteur Jean PERRIOT

Dispensaire Emile Roux
Clermont-Ferrand

jean.perriot@puy-de-dome.fr



DIU Tabacologie Clermont-Ferrand - 2016



INTRODUCTION

REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE TABAC

Concept de « RISK REDUCTION STRATEGIES IN SMOKING »

- Cigarette : mode de consommation de tabac le plus fréquent, toxique (combustion) et addictogène (nicotine). *Martinet Y, et al. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 13S109-13S118.*
- Pathologie induite par le tabagisme : largement dose dépendante (pas d'effet seuil). *Jimenez-Ruiz, et al. Eur Respir J 1998 ; 11 : 473-9.*
- L'arrêt du tabagisme est une épreuve difficile marquée de nombreux échecs :
 - * si 73,6 % des fumeurs expriment le désir d'arrêter de fumer ; seulement 22,3 % essaient et 4,1 % y arrivent seuls. *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 s'arrêter de fumer dans les 30 jours qui suivent. *Wewers ME, et al. Med 2003 ; 36 : 710-20.*

L'ARRET DU TABAGISME RESTE LA PRIORITE mais LA REDUCTION DE CONSOMMATION DE TABAC est une solution licite chez :

- les fumeurs qui ne peuvent pas ou ne veulent pas s'arrêter de fumer
- qui ne veulent pas s'arrêter de fumer mais sont prêts à réduire leur consommation
- qui doivent s'abstenir de fumer temporairement

ELLE RELEVE D'UNE PRESCRIPTION ET D'UN ACCOMPAGNEMENT MEDICAL.

*Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt. Recommandation de bonne pratique. AFSSAPS. *Alcool Addictol* 2003 ; 25 (2 suppl) : 1S-44S.*

Treating Tobacco Use and Dependence : 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services, May 2008.

« HARM REDUCTION » : UN CONCEPT JUDICIEUX ?

DES FAITS

- 50 % des fumeurs décèdent de leur tabagisme (8.10⁶ décès en 2030 ?)
- Une perception différente selon que l'approche est individuelle ou générale :
 - * approche « Santé Publique » (prévention primaire, législation)
 - * approche « Individuelle » (tabagisme = addiction sévère = sevrage personnalisé)
 - * Harm reduction « Approche double »

REDUCTION DE CONSOMMATION : « REDUCTION DE 50 % DE LA 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.

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

Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. JAMA 2005 ; 294 (12) : 1505-10.

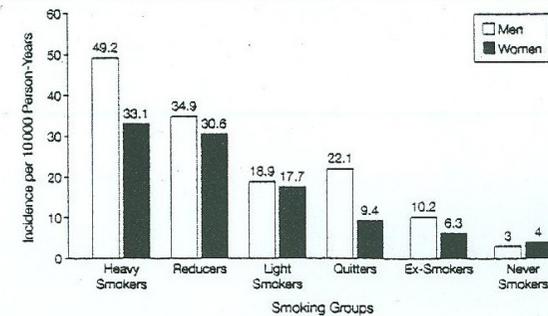
19 714 fumeurs (Hommes : 11 151 ; Femmes : 8 563) de plus de 15 cig/jour âgés de 20 à 93 ans ayant été suivi entre 1964 et 1988 avec 2 examens distants de 5 à 10 ans définissant 6 groupes de consommateurs la diminution de consommation de tabac de 50 % diminue significativement le risque de cancer du poumon.

Table 2. Background Characteristics According to Smoking Status at Second Examination for the Pooled Study Population

Demographics	Heavy Smokers (n = 7351)	Reducers (n = 832)	Light Smokers (n = 3189)	Quitters (n = 1455)	Ex-Smokers (n = 2881)	Never Smokers (n = 4006)	P Value*
No. of lung cancer cases	576	52	104	52	52	28	
Men, No. (%)	4896 (66.6)	600 (72.1)	1516 (47.5)	891 (61.2)	1897 (65.9)	1351 (33.7)	.001
Age, mean (SD), y	52.4 (9.8)	55.1 (11.2)	54.8 (11.0)	55.0 (11.6)	55.8 (10.9)	54.5 (12.3)	<.001†
Tobacco consumption, mean (SD), g/d							
At baseline	19.8 (8.7)	22.2 (12.3)	9.0 (4.3)	14.5 (12.1)			.001†
At follow-up	20.2 (8.9)	8.5 (5.5)	9.3 (4.2)				<.001†
Pack-years of smoking at baseline, mean (SD)	31.2 (20.0)	27.1 (21.0)	14.2 (8.5)	19.5 (18.1)	14.6 (16.2)		<.001†
Inhalers, %	5771 (78.5)	553 (66.5)	2073 (65.0)				<.001
Type of tobacco smoked, %							
Cigarettes only	4278 (58.2)	351 (42.2)	2341 (73.4)				<.001
Cigars, cheroots, pipe, or mixed	3073 (41.8)	481 (57.8)	848 (26.6)				<.001
Duration of smoking, mean (SD), y	33.1 (11.9)	34.4 (13.6)	31.1 (13.8)	28.8 (14.3)			.006†

*P values represent differences between the reducers and the continuous heavy smokers.
†Two-sample t tests. All other are χ^2 tests with 2-tailed P values.

Figure. Age-Standardized Incidence Rates of Lung Cancer



Incidence rates are based on the second examination in 11 151 men and 8563 women from Copenhagen, Denmark.

Table 4. Lung Cancer Risk by Smoking Status at the Second Examination*

	Smoking Category					
	Heavy Smokers	Reducers	Light Smokers	Quitters	Ex-Smokers	Never Smokers
No. of cases	576	52	104	52	52	28
Crude hazard ratio (95% CI)†	1.00	0.68 (0.50-0.91)	0.40 (0.32-0.50)	0.36 (0.27-0.49)	0.17 (0.13-0.23)	0.09 (0.06-0.13)
Adjusted hazard ratio (95% CI)‡	1.00	0.73 (0.54-0.98)	0.44 (0.35-0.56)	0.50 (0.36-0.69)	0.17 (0.13-0.23)	0.09 (0.06-0.13)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Results from Cox proportional hazards regression analysis with age as underlying time scale.

†Cox regression model adjusted for sex and cohort of origin.

‡Multivariate analysis adjusted for sex, cohort of origin, inhalation habits (yes/no), tobacco type (cigarettes, cigars/pipe/cheroots, mixed), and years as smokers (continuous).

Tverdal Aage, Bjartveit Kjell. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco control* 2006 ; 15 : 472-80.

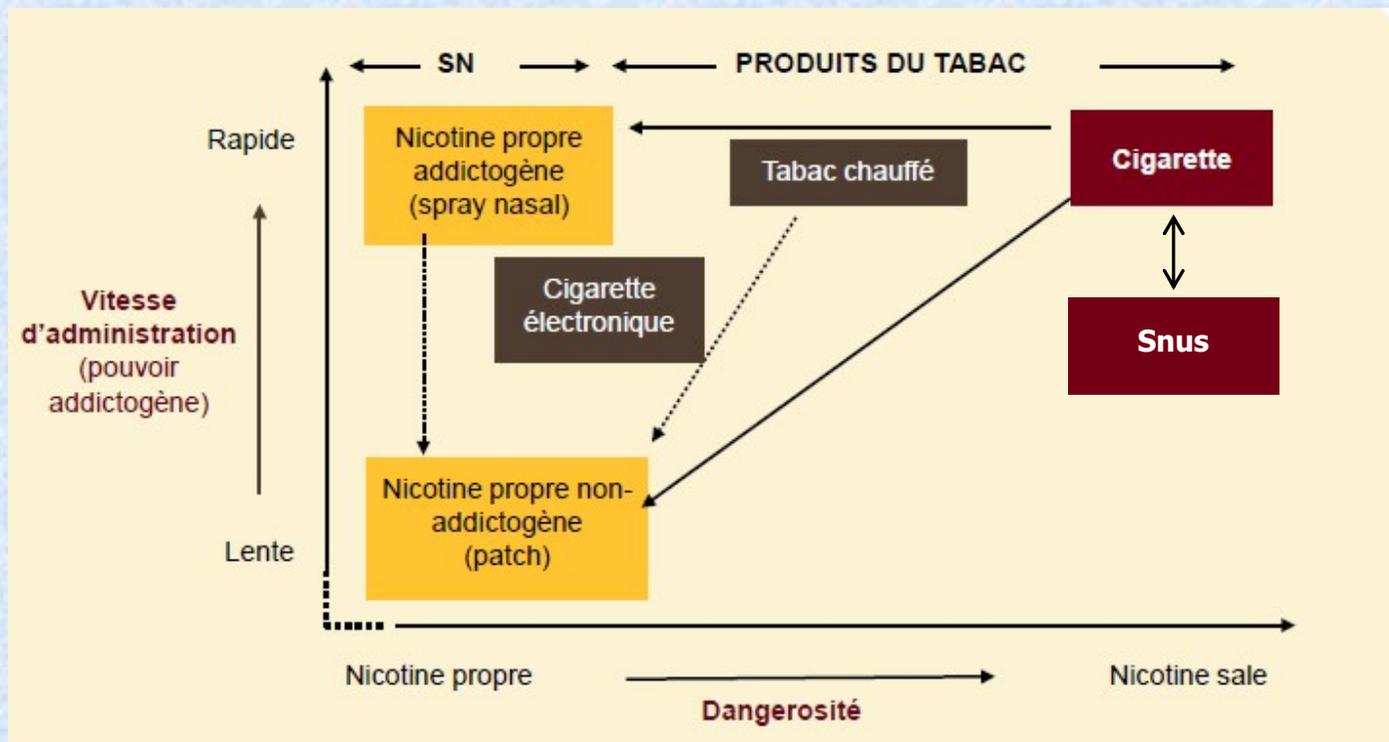
49 496 fumeurs (20-49 ans) examinés (entre 1970-1974) dans 3 centres médicaux en Norvège puis revus 3 à 13 ans après et 25 ans (2003) plus tard. Les causes de décès des individus sont corrélées à la consommation de tabac (classification en 6 groupes). Ceux qui réduisent de 50 % leur consommation de tabac diminuent leur risque de cancer lié au tabac (++) poumon) ; diminution non significative et inférieure aux autres catégories.

Table 5 Adjusted relative risk* (95% CI) of death from all causes, cardiovascular disease, ischaemic heart disease, smoking-related cancer or lung cancer, by smoking category, sex individually and both sexes together, with heavy smokers as reference (23798 male and female participants aged 20-49 at initial screening)

Sex category, deaths from	Never smokers	Ex-smokers	Quitters	Moderate smokers	Reducers	Heavy smokers
Men (n=23 798 aged 20-49 years)						
All causes	0.34 (0.31 to 0.38)	0.36 (0.33 to 0.40)	0.45 (0.40 to 0.51)	0.77 (0.71 to 0.83)	0.99 (0.80 to 1.22)	1.00
Cardiovascular disease	0.31 (0.26 to 0.36)	0.31 (0.26 to 0.36)	0.46 (0.39 to 0.55)	0.85 (0.75 to 0.96)	1.04 (0.75 to 1.43)	1.00
Ischaemic heart disease	0.29 (0.24 to 0.35)	0.30 (0.25 to 0.37)	0.45 (0.36 to 0.56)	0.89 (0.77 to 1.03)	0.94 (0.63 to 1.41)	1.00
Smoking-related cancer	0.23 (0.19 to 0.29)	0.26 (0.21 to 0.33)	0.33 (0.26 to 0.43)	0.65 (0.55 to 0.76)	0.72 (0.45 to 1.18)	1.00
Lung cancer	0.03 (0.01 to 0.06)	0.09 (0.05 to 0.14)	0.14 (0.08 to 0.23)	0.57 (0.45 to 0.72)	0.71 (0.36 to 1.39)	1.00
Women (n=25 698 aged 20-49 years)						
All causes	0.35 (0.31 to 0.40)	0.37 (0.31 to 0.44)	0.53 (0.43 to 0.65)	0.77 (0.68 to 0.88)	1.11 (0.74 to 1.67)	1.00
Cardiovascular disease	0.24 (0.19 to 0.32)	0.25 (0.16 to 0.37)	0.47 (0.31 to 0.69)	0.85 (0.66 to 1.10)	0.86 (0.35 to 2.13)	1.00
Ischaemic heart disease	0.28 (0.19 to 0.41)	0.20 (0.11 to 0.37)	0.68 (0.41 to 1.12)	0.92 (0.65 to 1.32)	1.13 (0.35 to 3.67)	1.00
Smoking-related cancer	0.16 (0.12 to 0.22)	0.18 (0.12 to 0.29)	0.24 (0.14 to 0.40)	0.64 (0.49 to 0.83)	1.40 (0.68 to 2.90)	1.00
Lung cancer	0.02 (0.01 to 0.04)	0.07 (0.03 to 0.16)	0.13 (0.05 to 0.29)	0.50 (0.36 to 0.69)	0.51 (0.12 to 2.08)	1.00
Both sexes						
All causes	0.34 (0.32 to 0.37)	0.37 (0.34 to 0.40)	0.47 (0.43 to 0.52)	0.76 (0.72 to 0.82)	1.02 (0.84 to 1.22)	1.00
Cardiovascular disease	0.28 (0.25 to 0.33)	0.30 (0.26 to 0.34)	0.46 (0.39 to 0.54)	0.86 (0.77 to 0.96)	1.02 (0.75 to 1.39)	1.00
Ischaemic heart disease	0.28 (0.24 to 0.33)	0.29 (0.24 to 0.34)	0.48 (0.39 to 0.58)	0.89 (0.78 to 1.02)	0.96 (0.65 to 1.41)	1.00
Smoking-related cancer	0.20 (0.17 to 0.24)	0.25 (0.20 to 0.30)	0.31 (0.25 to 0.39)	0.66 (0.58 to 0.76)	0.86 (0.57 to 1.28)	1.00
Lung cancer	0.03 (0.02 to 0.04)	0.08 (0.06 to 0.12)	0.14 (0.09 to 0.21)	0.55 (0.45 to 0.66)	0.66 (0.36 to 1.21)	1.00

REDUIRE LES DOMMAGES DU TABAC ?

1. Les **risques** dépendent de la combustion du tabac et de la durée d'exposition
2. La **dépendance** dépendrait de la vitesse d'administration de la nicotine au cerveau



BENEFICES DE LA REDUCTION DE LA CONSOMMATION SUR LA SANTE

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) aux fumeurs : F

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

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

Combinaison de 4 études de cohortes :
pas d'effet positif de la réduction de risque sur la mortalité liée au tabagisme
RR = 0,92 (IC 95% : 0,85-1,01) NS

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

Contents lists available at ScienceDirect

 **Regulatory Toxicology and Pharmacology**

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV₁ – A review

Peter N. Lee*

P.N. Lee Statistics and Computing Ltd., 17 Cedar Road, Sutton, Surrey SM2 5DA UK

ARTICLE INFO

Article history:
Received 3 May 2013
Available online 9 September 2013

Keywords:
Cancer
Circulatory disease
Respiratory disease
FEV₁
Tobacco

ABSTRACT

Searches identified 14 studies investigating effects of reducing cigarette consumption on lung cancer, CVD, COPD or FEV₁ decline. Three were case-control studies, six cohort studies, and five follow-up studies of FEV₁. Six studies consistently reported lower lung cancer risk in reducers. Compared to non-reducers, meta-analysis (random-effects) showed significantly lower risk (RR 0.81, 95% CI 0.74–0.88 for any reduction, and RR 0.78, 0.66–0.92 for the greatest reduction), with no between-study heterogeneity. Four cohort studies presented CVD results, the combined RR for any reduction being a non-significant 0.93 (0.84–1.03). An effect of reduction was not consistently seen for COPD or FEV₁ decline. Four cohort studies presented all-cause mortality results, the combined RR of 0.92 (0.85–1.01) being non-significant. The RR of 0.95 (0.88–1.02) for total smoking-related cancer, from three studies, was also non-significant. The evidence has various weaknesses: few studies, few cases in reducers in some studies, limited dose-response data, incomplete adjustment for baseline consumption, questionable accuracy of the lifetime smoking history data in case-control studies, and bias in cohort studies if reducers are likelier than non-reducers to quit during follow-up. Also, the variable definitions of reduction make meta-analysis problematic. Though the results suggest some benefits of smoking reduction, more evidence is needed.

© 2013 The Author. Published by Elsevier Inc. Open access under CC BY license

1. Introduction

Many publications quantify risk of smoking-related diseases in relation to amount smoked (e.g. International Agency for Research on Cancer, 2004; US Surgeon General, 2004) and time since smoking cessation (e.g. International Agency for Research on Cancer, 2007; Lee et al., 2012a). However, the literature relating risk to reduction in consumption is much sparser. Most epidemiological studies base their results on amount smoked determined only at one time point, and many prospective studies only record smoking habits at baseline.

Three previous reviews have considered the issue of reduction in amount smoked. The first (Hughes, 2000) was mainly concerned with whether smokers can maintain reduced smoking, the extent of compensation occurring following a reduction, and whether reduction promotes or undermines cessation. The author stated that the question “will reduced smoking decrease the risk of smoking related diseases?” had never been tested directly.

The same author contributed to a later review (Hughes and Carpenter, 2006) which identified 19 studies relating reduction to subsequent cessation and 10 to disease risk. While 16 of the 19 cessation studies found reduction was associated with greater future cessation, the authors considered the evidence from the trials of disease risk to be “conflicting”, and concluded that “whether smoking reduction decreases the risks of smoking-related diseases has not been adequately tested”. Interestingly, some cited studies on risk reduction were published before 2000, contradicting the earlier statement (Hughes, 2000).

The final review (Pisinger and Godtfredsen, 2007) was entitled “Is there a health benefit of reduced tobacco consumption? A systematic review”. The authors identified 31 publications from 25 studies relating to various endpoints, concluding that: “the limited data suggest that a substantial reduction in smoking improves several cardiovascular risk factors and respiratory symptoms. In addition, smoking reduction is associated with a 25% decline in biomarkers and incidence of lung cancer and a small, mostly non-significant, increase in birth weight. There seem to be no substantial beneficial effects on lung function. The evidence on other health effects and mortality is too limited to draw conclusions”.

Abbreviations: AMI, acute myocardial infarction; BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; FEV₁, forced expiratory volume in one second; ICD, international classification of diseases; IHD, ischaemic heart disease; OR, odds ratio; RD, respiratory disease; RR, relative risk; SES, socio-economic status; STR, stroke; TC, total cancer; TRC, tobacco related cancer.

* Fax: +44 (0) 2086422135.
E-mail address: Peter.Lee@pnlee.co.uk

PREMIERE SOLUTION : LE TNS

BMJ

RESEARCH

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

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)

Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024

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

Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP, Perrot C, Perneger TV. 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 (≥ 20 cig/jour) pas d'intention d'arrêt dans les 6 mois. 3 groupes : NRT (inhalateur ou N4 mg ou N15 mg ou combinaison), PCB, non intervention. Suivi 6 mois.

A 6 mois : NRT : réduction moyenne 10 cig/j, PCB 7,5 cig/j, contrôle 2,5 cig/j. Et NRT tentative d'arrêt 28 %, PCB 27 %, contrôle 21 %. Bonne tolérance. Taux d'arrêt idem dans chaque groupe et augmentation des tentatives d'arrêt dans le groupe réduction.

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 (N = 265)	Placebo (N = 269)	Control (N = 380)	p-Value nicotine vs. placebo	p-Value nicotine vs. control	p-Value placebo vs. 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 ≤ 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 ≥ 1 quit attempt of ≥ 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.

Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, Nides MA, Kiley JP. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3 094 participants in the lung health study. *CHEST* 1996 ; 109 : 438-45.

3 923 patients (N 2 mg Ad libitum + 12 réunions de groupe / 10 semaines) + 1 964 sujets contrôles. 5 ans de suivis. Bonne tolérance (aucun accident coronarien). 14 % ex F consomment 10 gommes/j et 5 % F 7 gommes/j. Par ailleurs, la réduction du COE est corrélée à la diminution du nombre de cigarettes consommées.

Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, Nides MA. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health study reseach Group. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51(12) : 1317-26.

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

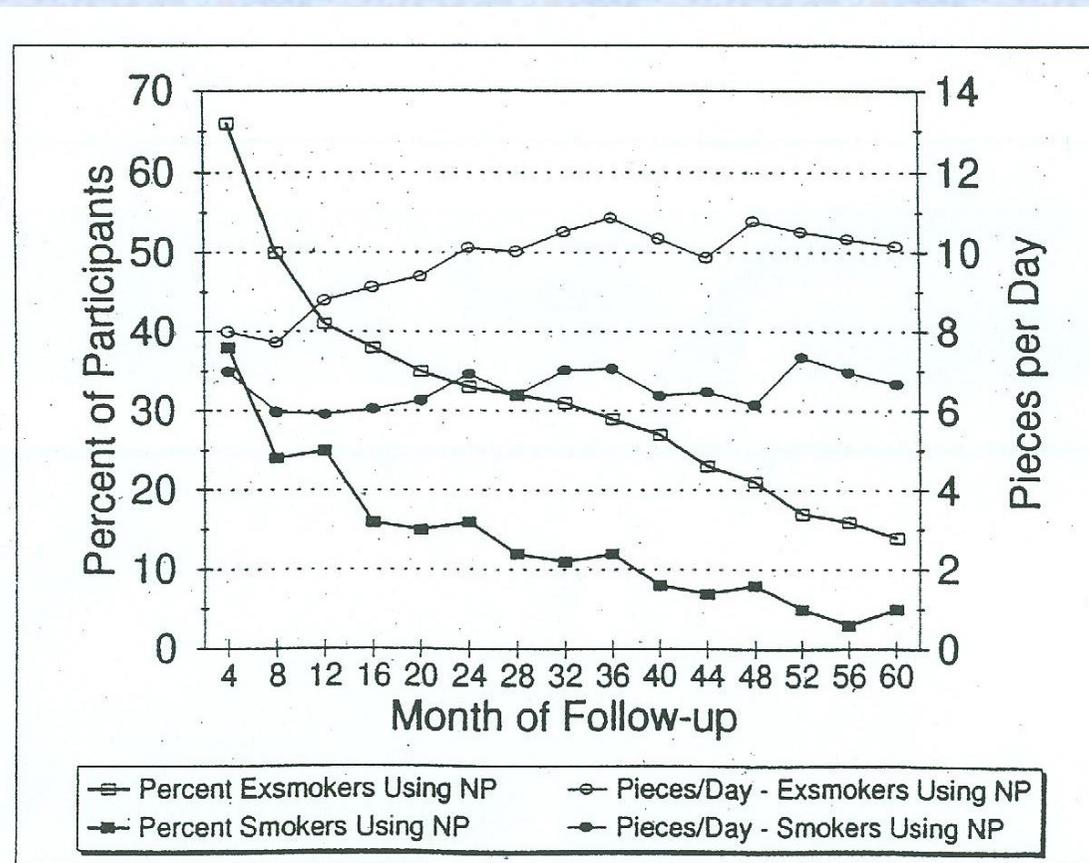


FIGURE 1. Percent and mean amount of reported use of NP by special intervention smokers and exsmokers.

Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, Van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Säwe V. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tobacco Res* 2002 ; 4 : 433-9.

Parmi les fumeurs réducteurs (CPD 50 % 6^{ème} semaine à 2 ans) vs groupe contrôle :

- * cotinine : - 60 % vs 1 %
- * HDL cholestérol : - 2,42 vs 1,67

Rennard S, Daughton D, Fujita J, Oehlerking MB, Dobson JR, Stabl MG, Robbins RA, Thompson AB. 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 cig/j) avec fonction respiratoire bronchoscopie acceptant réduction 9 semaines (N 2 mg x 10/jour) :

- 13/15 réduisent (- 44 % COE) donc possible
- inflammation bronchoscopie moindre sécrétion (-24 %) cellularité broncho-alvéolaire (-20 %) avec PN (- 38 %) et diminution activité élastasique
- bénéfiques patents rapides

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).

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; FEV₁, forced expiratory volume during 1 s; FVC, forced vital capacity.

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

^b p value from Mann-Whitney U test for intergroup comparison for change up to 24 months.

Intergroup
p value^b

0.53

0.083

0.024

0.39

0.11

0.023

0.054

0.12

0.49

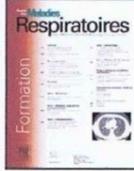
0.45

DEUXIEME SOLUTION : SMOKELESS TOBACCO (SNUS)



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE
Tabac non fumé
Smokeless tobacco

M. Underner^{a,*}, J. Perriot^b

^a Service de pneumologie, unité de tabacologie, pavillon René-Beauchant, CHU La-Milétrie, BP 577, 2, rue Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France
^b Dispensaire Émile-Roux, 11, rue Vauconson, 63003 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 3 novembre 2010 ; accepté le 18 mars 2011
Disponible sur Internet le 1^{er} octobre 2011

Rev Mal Respir 2011; 28(8) : 978-84.

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. 1^{er} février 2008

- N'induit pas de cancer bronchique ni de BPCO
- Mais responsable de maladies et de morts
 - Mortalité globale
OR:1,17(IC95%: 1,11-1,23)
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 mortalité périnatale
- Addictif (sevrage difficile)

TROISIEME SOLUTION : LA CIGARETTE ELECTRONIQUE

Mc Robbie H, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane database syst rev* 2014 ; 12 : CD010216

Aide à l'arrêt vs PCB (long terme ; 2 études ; faible niveau de preuve)

Peu ou pas de différence vs TNS TD (1 étude ; faible significativité)

Aide à la réduction de la consommation vs PCB et TNS TD

Utilisation à court terme : pas de risque pour la santé signalés

McNeill A, et al. E-cigarettes : an evidence update : A report commissioned by Public Health England, August 2015

Aide à la réduction (2/3 abandon e-cig)

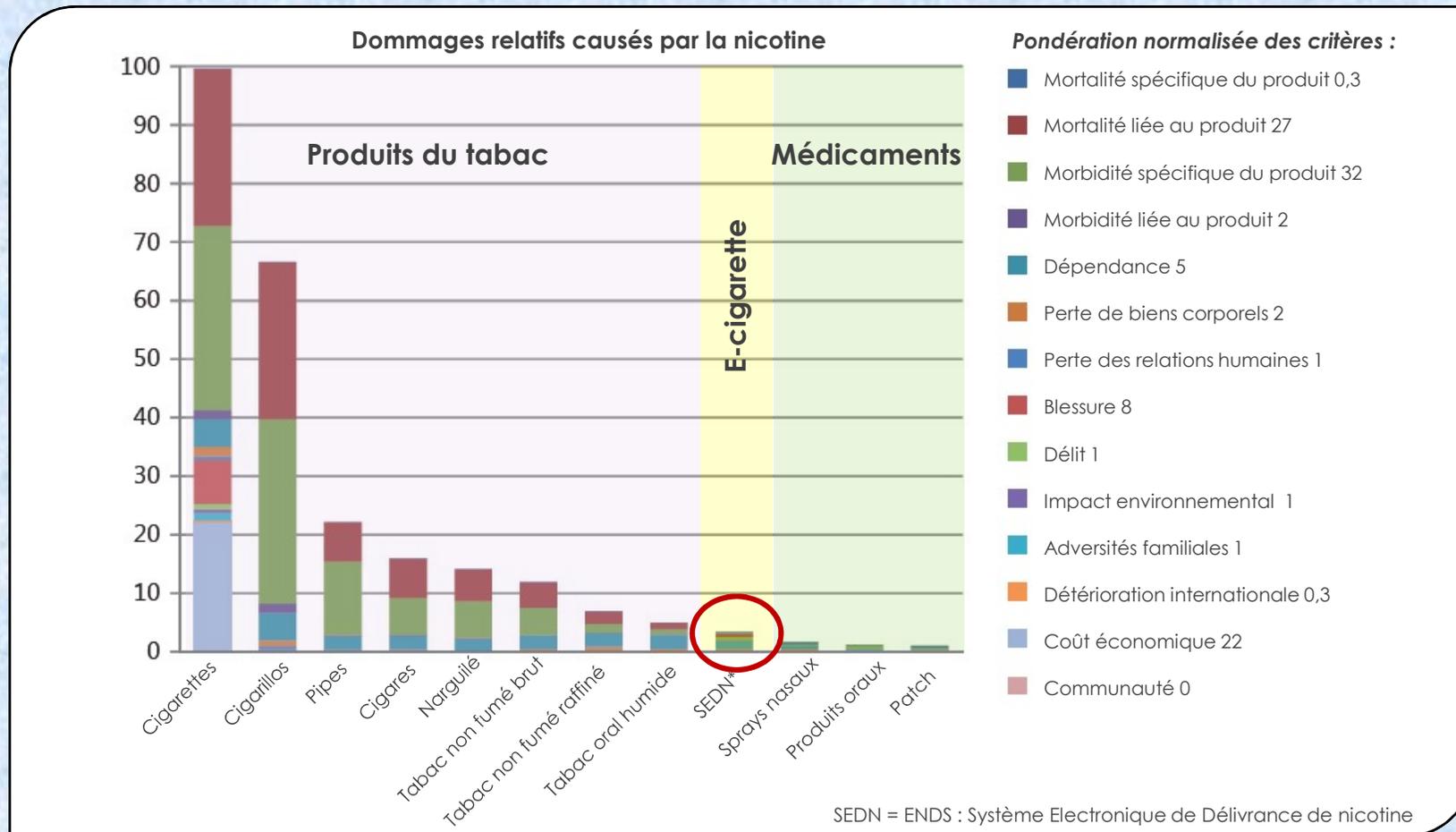
Toxicité e-liq très inférieure à fumée de cigarette

Toxicité sur poumon humain non démontrée

Peu utilisée par les jeunes et fumeurs précaires

Haut Conseil de la santé publique : avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette étendus en population générale, 22 février 2016

- Place de la e-cigarette (ENDS) dans les produits contenant de la nicotine (1)



D'après la présentation de B. Dautzenberg à l'ERS 2014 (n°3441)

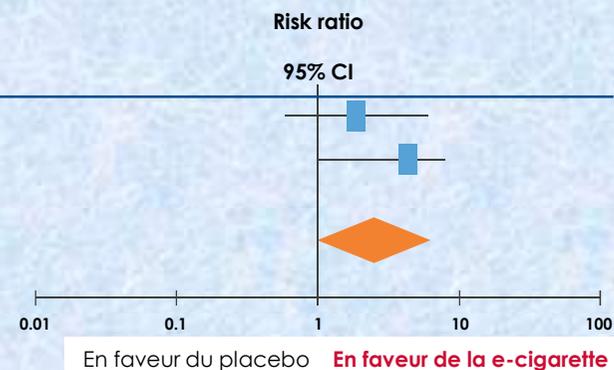
(1) NUTT DJ, *Eur Addict* 2014.

○ 2 études randomisées : e-cigarette vs placebo

Arrêt du tabac

Etude ou sous-groupe	E-cigarette		Placebo		Poids	Risk ratio
	Evénements	Total	Evénements	Total		95% CI
Bullen 2013	21	289	3	73	47.3%	1.77 [0.54, 5.77]
Caponnetto	22	200	4	100	52.7%	2.75 [0.97, 7.76]
Total (95% CI)		489		173	100.0%	2.29 [1.05, 4.96]
Total des événements	43		7			

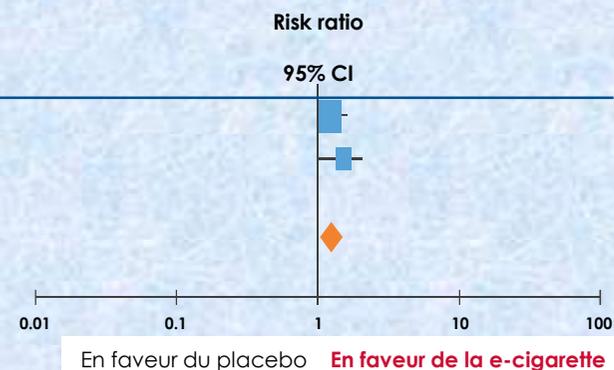
Hétérogénéité. $\text{Chi}^2 = 0.30$, $\text{df} = 1$ ($p = 0.58$); $I^2 = 0\%$
 Test pour l'effet global: $Z = 2.09$ ($p = 0.04$)



Réduction du tabac

Etude ou sous-groupe	E-cigarette		Placebo		Poids	Risk ratio
	Evénements	Total	Evénements	Total		95% CI
Bullen 2013	186	295	36	73	73.0%	1.28 [1.00, 1.64]
Caponnetto	51	200	16	100	27.0%	1.59 [0.96, 2.65]
Total (95% CI)		495		173	100.0%	1.36 [1.08, 1.72]
Total des événements	237		52			

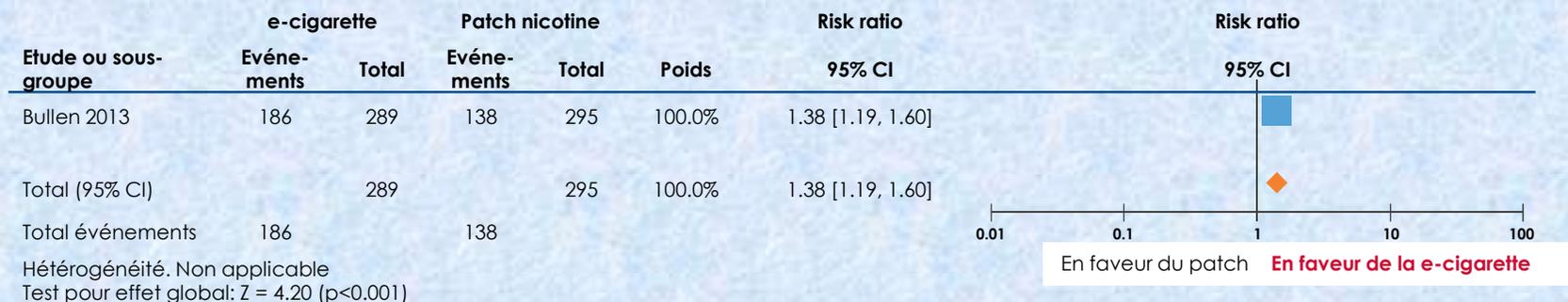
Hétérogénéité. $\text{Chi}^2 = 0.62$, $\text{df} = 1$ ($p = 0.43$); $I^2 = 0\%$
 Test pour l'effet global: $Z = 2.65$ ($p = 0.008$)



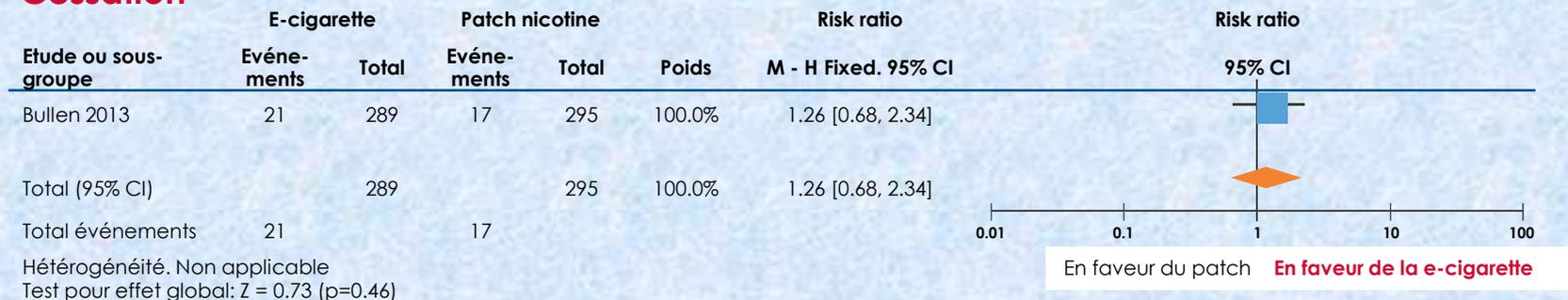
D'après la présentation de Peter Hajek au congrès de l'ERS 2015 (Abstract 4741).

○ 2 études randomisées : **e-cigarette vs patch de nicotine**

Réduction



Cessation



- **La e-cigarette aide les fumeurs à arrêter de fumer et pour ceux qui n'arrêtent pas, à réduire leur tabagisme**
- **Néanmoins, l'effet est modeste**

2 études chez la souris évaluant la toxicité de la e-cigarette : des résultats discordants

○ Etude C. Glynos - Méthodologie

■ 5 groupes de souris

- Naïf : inhalation d'air (A)
- Cigarette (CS)
- Propylène glycol/glycerol (PG)
- Propylène glycol/glycerol et **nicotine** à 18 mg/ml (PG-N)
- Propylène glycol/glycerol et **arôme de tabac** (PG-A)

■ Traitement

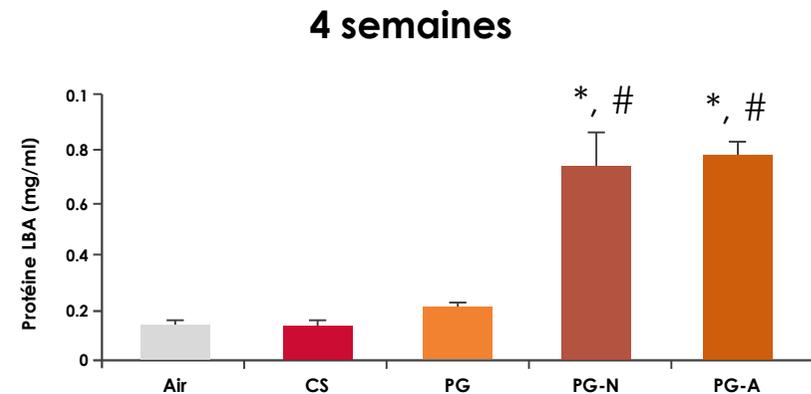
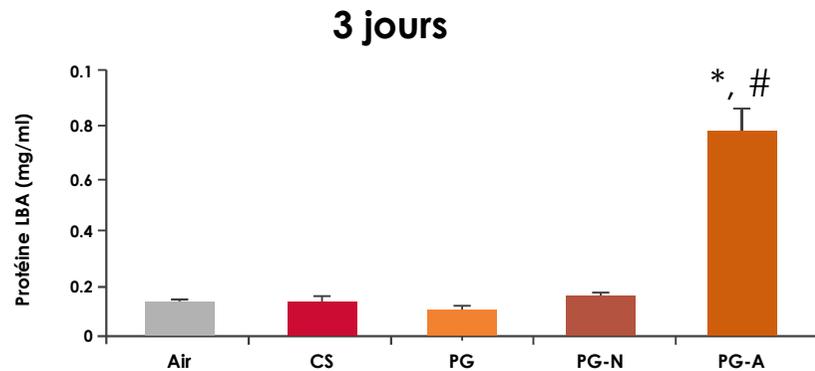
- 3 jours ou 4 semaines de cigarette
 - 3 jours ou 4 semaines de vapotage
- } Equivalent à 5 cigarettes/jour

○ Etude C. Glynos - Résultats

■ Effet sur la concentration en protéines du lavage bronchoalvéolaire

- A 3 jours et à 4 semaines :

La e-cigarette contenant un arôme de tabac (à 3 jours) et celle contenant de la nicotine (à 4 semaines) augmentent la présence de ce marqueur *versus* les souris naïves et les souris du groupe cigarette classique

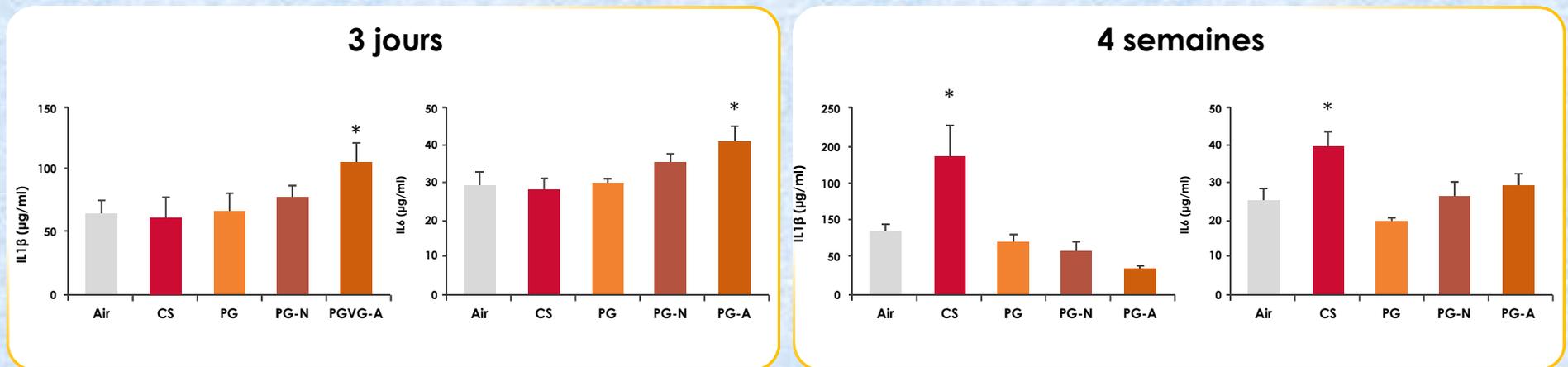


* P < 0,005 *versus* naïf
P < 0,005 *versus* CS

○ Etude C. Glynos - Résultats

■ Effet sur les marqueurs du stress oxydatif : concentration en cytokines dans le lavage bronchoalvéolaire

- 3 jours : **seule la e-cigarette contenant un arôme de tabac** a un effet de stress oxydatif *versus* les souris naïves
- 4 semaines : **seule la cigarette classique** induit une augmentation du stress oxydatif *versus* les souris naïves

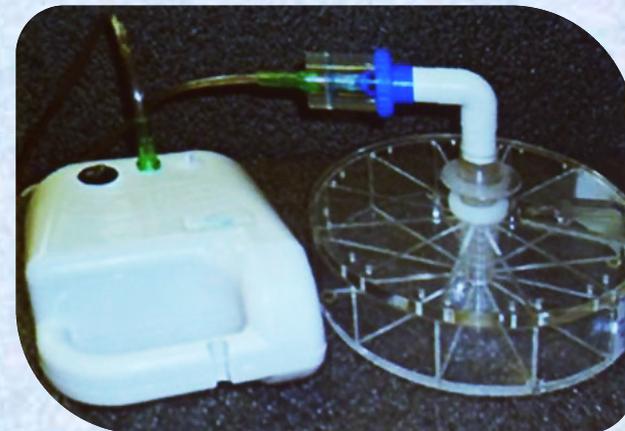


* P < 0,005 *versus* naïf

○ **Etude R.Foronjy** - Etude chez la souris précédemment présentée à l'ERS 2014

■ **4 groupes de souris**

- **Groupe 1** : Tampon phosphate salin seul
- **Groupe 2** : Agent véhiculant seul (50/50 PG/VG*)
- **Groupe 3** : Liquide de e-cigarette 18 mg/ml de nicotine 50/50 PG/VG
- **Groupe 4** : Liquide de e-cigarette 36 mg/ml de nicotine 50/50 PG/VG



■ **Traitement**

- Tous les groupes ont été exposés 1 heure par jour, pendant 8 jours ou 4 mois

*50/50 PG/VG : 50% de Propylène Glycol et 50 % de Glycérine Végétale

○ Etude R.Foronjy - Résultats

■ La e-cigarette avec nicotine :

- Augmente l'inflammation pulmonaire aigüe chez les souris exposées (figure 1)
- Provoque une fibrose des voies aériennes (figure2)
- Induit une apoptose
- Entraîne des modifications emphysémateuses
- Active la PKC-alpha et ERK
- Altère la fonction ciliaire un modèle *in vitro* de cellules épithéliales humaines bronchiques

Fig 1 : Inflammation pulmonaire

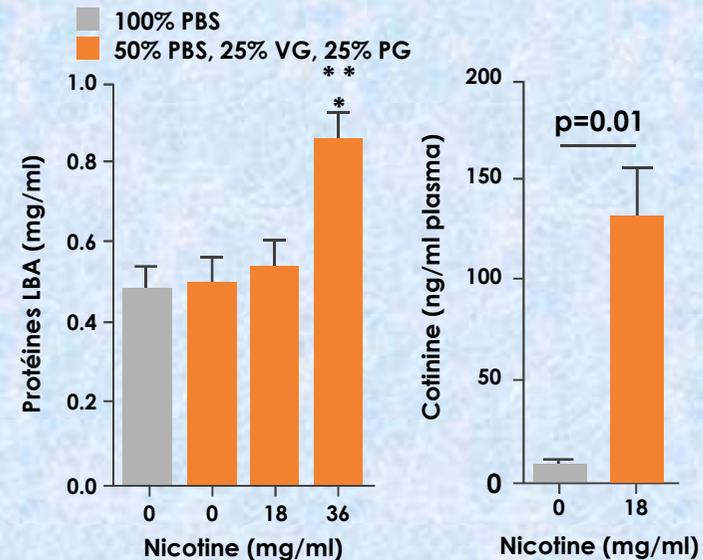
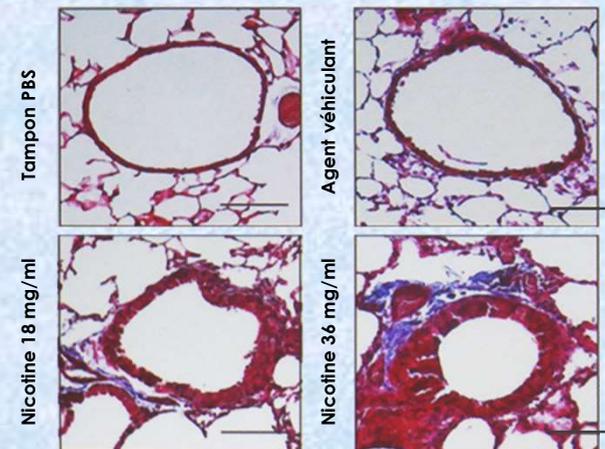


Fig 2 : Fibrose des voies aériennes



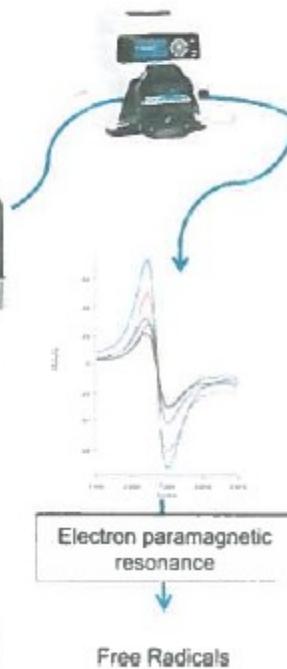
Exposure to Electronic Cigarettes Impairs Pulmonary Anti-Bacterial and Anti-Viral Defenses in a Mouse Model *PLoSone* Feb 4, 2015

Thomas E. Sussan^{1*}, Sachin Gajghate¹, Rajesh K. Thimmulappa¹, Jinfang Ma¹, Jung-Hyun Kim¹, Kuladeep Sudini¹, Nicola Consolini¹, Stephania A. Cormier², Slawo Lomnicki³, Farhana Hasan⁴, Andrew Pekosz⁵, Shyam Biswal^{1*}

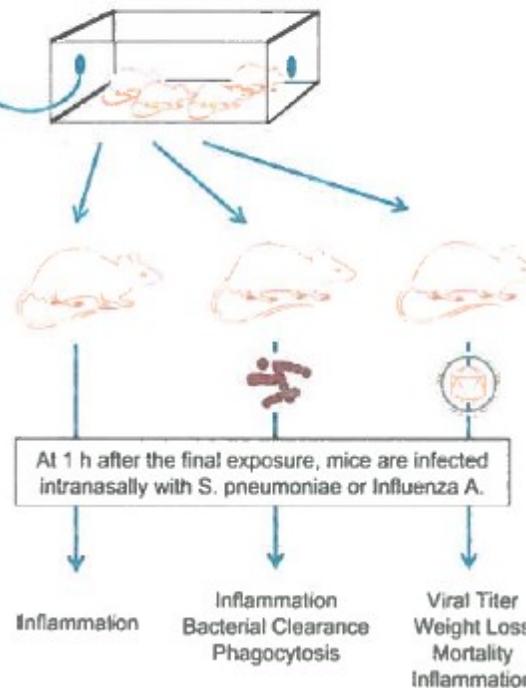
Modified Jaeger-Baumgartner Cigarette Smoke Machine: E-cig is puffed for 2 sec, once every 10 sec.



E-cig vapor is mixed with filtered air via a peristaltic pump at 1.05 L/min.



Mice are exposed in a small chamber (2 L) for 1.5 h, twice per day, for 2 weeks.



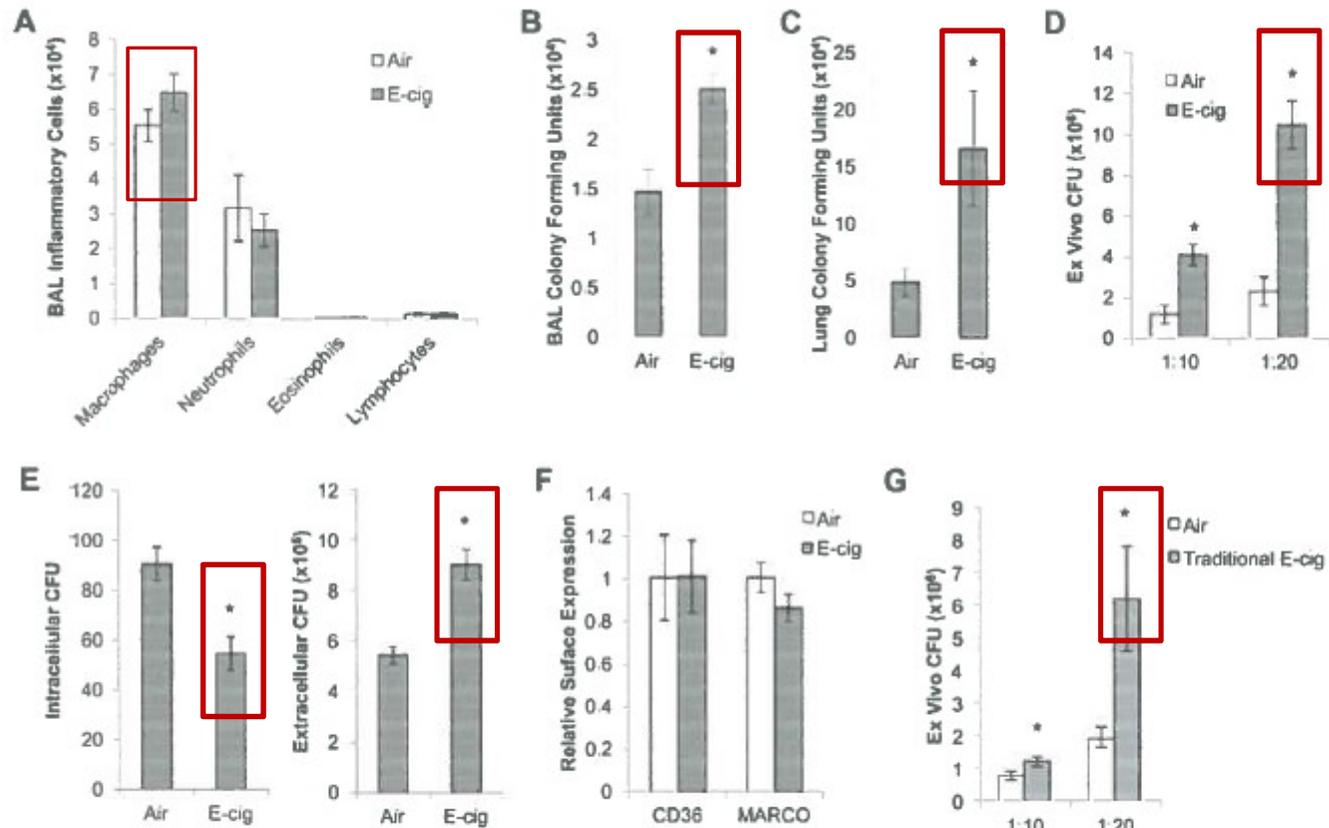


Figure 3. E-cig exposure reduces pulmonary bacterial clearance in mice infected with *S. pneumoniae*. Mice were exposed to air or E-cig for 2 wks, then infected intranasally with 1×10^5 colony forming units (CFU) of *S. pneumoniae*. Inflammation (A) and bacterial CFUs (B) were determined in BAL at 24h after infection (N = 10 mice per group). (C) In a separate group of mice, bacterial CFUs were quantified in lung homogenates (N = 10 mice per group). (D) Alveolar macrophages from air or E-cig exposed mice were harvested and infected with *S. pneumoniae* at multiplicities of infection of 10 and 20. Bacterial CFUs were quantified in cell-free culture media at 4 h after infection. (E) Intracellular (internalized) and extracellular bacteria (cell-free culture media) were quantified at 1 h after *ex vivo* infection of alveolar macrophages with an MOI of 20. (F) Alveolar macrophages were harvested at 2h after final exposure, stained with antibodies against CD36 and MARCO, and analyzed by flow cytometry. (G) Bacterial clearance was measured in alveolar macrophages from mice exposed to air or traditional E-cig vapor. * $p < 0.05$ by Student's two-tailed t-test.

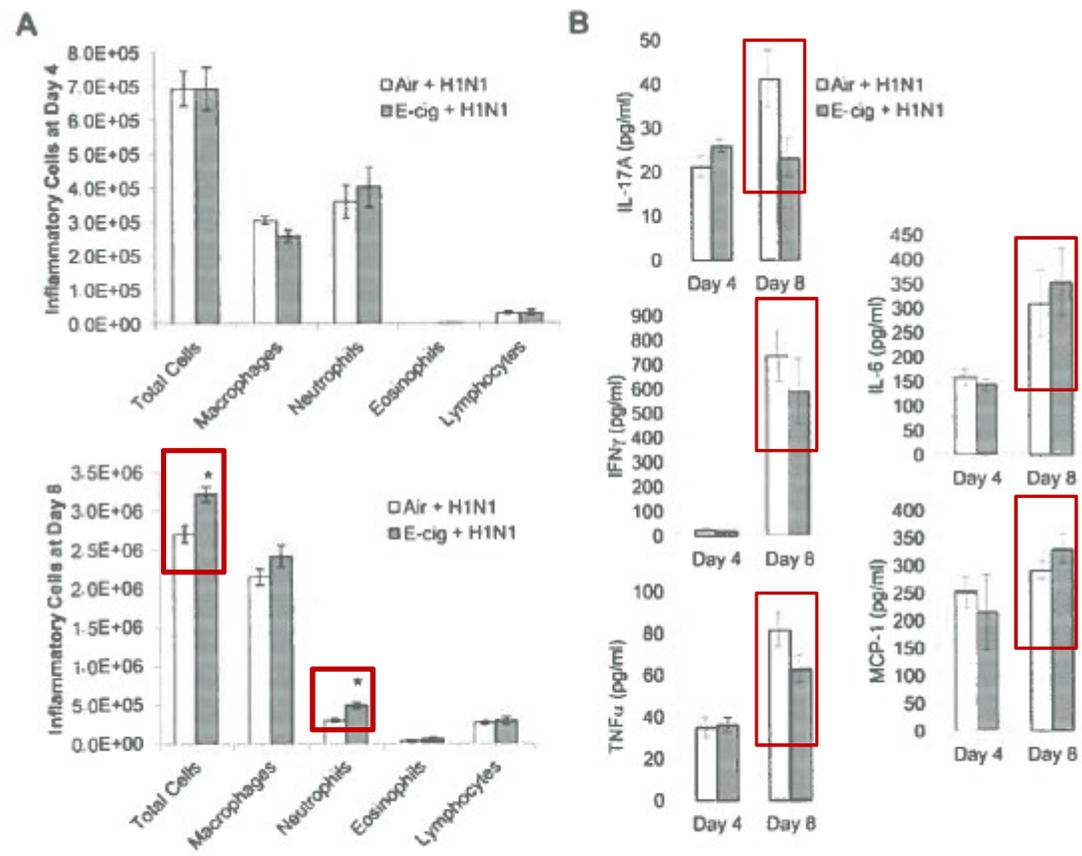


Figure 5. Influenza-induced inflammation is altered by E-cig exposure. Mice were exposed to air or E-cig for 2 wks, then infected intranasally with TCID₅₀ 10² of H1N1. BAL was collected at day 4 (N = 5) and day 8 (N = 4) after infection, followed by quantification of inflammatory cells (A) and cytokines (B). *p < 0.05 by Student's two-tailed t-test.



Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity

Yoav Arnon^{a,b}, Yehuda Shoenfeld^c, Howard Amital^{a,b,*}

The mixed effects of smoking and nicotine exposure on the function of the immune system.

Immuno-suppressive effects

Effects on dendritic cells and antigen-presenting activity
Suppression of dendritic cell maturation and cytokine release.
Action on neutrophils and macrophages *
Suppression neutrophil-mediated inflammatory actions.
Depressed PMNs migration and chemotaxis. *
Reduced macrophage activity against intracellular organisms.
Action on the T-cell lymphocyte population. *
Nicotine inhibits the antibody-forming cell response, impairs *
antigen-mediated signaling in T-cells and induces T cell energy.

Action on B cell lymphocyte population *

Effects on humoral immunity
Reduced circulating levels of immuno-globulins.
Action on inflammatory markers and mediators: *
Inhibition of IL-1b, IL-2, IL-10, TNF- α , and IFN- γ release.
Inhibition of endothelial cell release of IL-8.
Other general non-specific mechanisms:
Attenuation of IFN signaling

Pro-inflammatory effects

Activation of dendritic cell-mediated adaptive immunity.
Increased circulatory levels of PMN.
Polyphenol-rich glycoprotein stimulates the proliferation of peripheral T-lymphocyte
Increased circulatory levels of T-lymphocytes.
Abnormal CD4(+)/CD8(+) ratio.
Favored activity of the Th2 allergic pathway
Augmentation of auto-reactive B cells.
Chronic smoking increases levels of acute phase proteins and pro-inflammatory
cytokines, especially TNF- α , TNF- α receptors and IL-6.
Exposure and release of autoantibodies:
Release of intracellular antigens via tissue hypoxia or toxin-mediated cellular necro:
Increased concentration of free radicals, which interact with DNA.

REDUCTION DE CONSOMMATION AIDEE PAR TNS : SANS DANGER ?

EXISTE-T-IL UNE THERAPEUTIQUE EFFICACE DENUÉE DE RISQUE ?

- LE TNS A LE MEILLEUR RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

- « Lung Health Study » ne révèle effet secondaire significatif

Sims TH, Fiore MC. Pharmacotherapie for treating tabacco dependance ; what is the ideal duration of therapy ? *CNS Drugs* 2002 ; 16 : 653-62.

Hajek, Mc Robbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments : Effects of product type, patient characteristics and cost to user. *Prev Med* 2007 ; 44 ; 230-4.

Mahmarion JJ, Moye LA, Nasser GA, Naguel SF, Bloom MF, Benowitz NL, Verani MS, Byrol WG, Pratt CM. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 125-30

- NE PAS RECUSER CETTE OPTION THERAPEUTIQUE (AMM)

- 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,
- les fumeurs qui doivent s'abstenir temporairement de fumer.

Dans l'objectif de préparer l'arrêt total (approche globale)

- MECONNAISSANCE DES MARQUEURS D'INTOXICATION ?

CO, Cotinine, thiocyanate et autres marqueurs (toxicité ?) peu ou pas connus

Hurt RD, et al. Does smoking reduction result in reduction of biomarkers associated with Harm ? A pilot study using a nicotine inhaler, *Nicotine Tobacco Res* 2000 ; 2 : 327-36.

Shields PG. Tobacco Smoking, Harm Reduction, and Biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (19) : 1435-44.

Dupont P, Moreau A. Avantages et inconvénients de la réduction du tabagisme. *Courr Add* 2007 : 9 (1) : 22-24.

- REDUCTION AIDEE DE TNS CHEZ LA FEMME ENCEINTE (PAS AMM)

Beaucoup de praticiens l'utilise déjà en France en dehors de toute recommandation

- risques paraissent limites par rapport aux bénéfices

* utilisation chez une femme déjà fumeuse enceinte (métabolisation de la nicotine augmentée)

* objectif de réduction de consommation (diminution de l'apport toxique CO)

- considérations éthique pour conduire des études ?!

Conférence de Consensus. Grossesse et tabac. Lille, 2004. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34 : 351-35480.

Clauzel AM. Au plan gynécologique et obstétrical in « la réduction des risques par un bon usage des substituts nicotiques » *les Entretiens du Carla* 2001 ; 2 : 64-71.

Le Houezec J, et al. Les traitements nicotiques substitutifs ont-ils des effets indésirables sur le foetus ? *Lett Pneumol* 2006 ; 10 (3) : 94-9.

Wisborg K. Nicotine Patches for Pregnant Smokers. A randomized Controlled Study. *Obstetric & Gynecology* 2000 ; 9 (6) : 967-71.

- TNS - OTC EN VUE DE LA REDUCTION DE CONSOMMATION ?

Jolicoeur DC, et al. Smoking cessation, smoking reduction, and delayed quitting among smokers given nicotine patches and a self-help pamphlet. *Subst Abuse* 2003 ; 24 (2) : 101-6.

223 fumeurs 42 patchs + manuel d'aide

- 6 mois * 12 % d'arrêt (6 semaines : 12 %)
- * 22 % tentatives (6 semaines : 21 %)

- parmi ceux qui ont continués à fumer

* consommation : 28 → 18 cigarettes/jour

* 14 % des fumeurs à 6 semaines avaient arrêtés à 6 mois.

NRT paraît à elle seule aider réduction et arrêt... A COURT TERME (6 mois).

QUELLE PLACE POUR L'ACTEUR SANITAIRE ?

Etude de réduction avec NRT vs population contrôle soulignait le rôle du suivi

Hughes JR. Tobacco treatment specialists : A new profession. *J smoking cessation* 2008 ; 2 : 2-7.

FLUCTUATION DU COMPORTEMENT AU COURS DU TEMPS !

Pickett KE, et al. Fluctuations of material smoking during pregnancy. *Obstet gynecol* 2003 ; 101 : 140-7.

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

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

Groupe avec sevrage initial (24^{ème} sem)

- Motiv changement <
- 34 % une tentative 24 h
- 9 % abstinence 7 jours

Groupe avec réduction initiale (24^{ème} sem)

- Motiv changement >
- 25 % une tentative 24 h
- 13 % abstinence 7 jours

Table 1. Participant characteristics

Baseline characteristics	Brief advice only (n=35)	Reduction plus brief advice (n=32)
Age mean (SD)	43 (12)	44 (9)
Gender (% female)	74%	63%
FTND	6 (2)	6 (2)
Cigarettes/day	24 (10)	23 (10)
Stages of change		
% Precontemplator	47%	53%
% Contemplator	47%	41%
Contemplation Ladder (0-10 point scale)		
Intend to quit in next month	3	3
Intend to quit in next 6 months	7	6
Previous quit attempts (median)	3	3

FTND, Fagerström Test for Nicotine Dependence.

Four participants indicated no intention to quit in the next 30 days during initial eligibility screening but later indicated preparation.

Table 2. Timeline of study procedures

Week(s)	Usual care group (n=35)	Reduction group (n=32)
-1		
0	Quit advice ± NRT ^a	Self-monitor
1-3	± NRT	Reduction treatment + NRT ^b
4	± NRT	Reduction treatment + NRT
5-24	± NRT	Quit advice + NRT ± NRT

^aUsual care participants received nicotine replacement therapy (NRT) if they agreed to set a quit date as part of brief advice. They continued to receive NRT as long as they remained abstinent.

^bAll reduction participants who agreed to reduce received NRT.

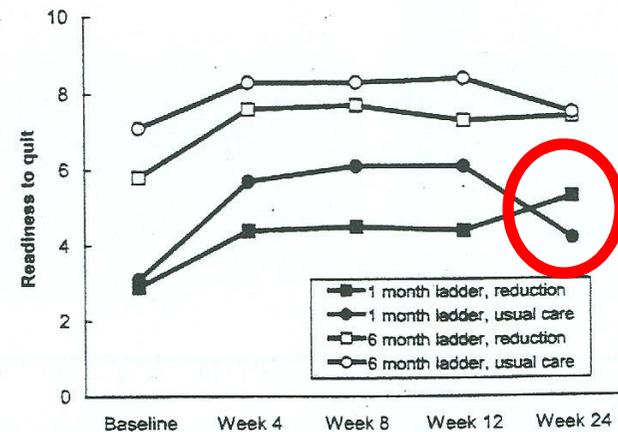


Figure 1. Changes in readiness to quit

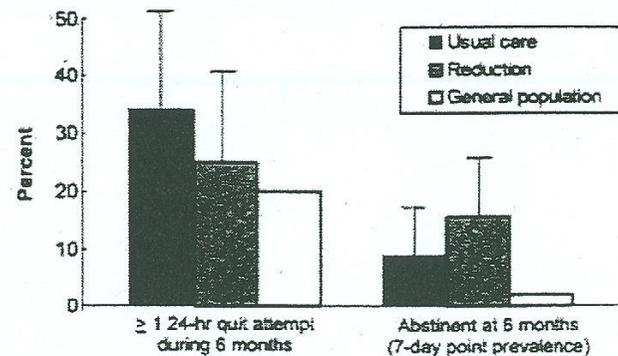


Figure 2. Percentage of quit attempts and abstinence (with confidence intervals)

PRISE EN CHARGE DES « HARD-CORE-SMOKERS »

- Population spécifique résistante à l'arrêt du tabagisme constituée de fumeurs
 - Peu convaincus d'être dépendants et de la toxicité du tabagisme
 - Peu sensibles aux messages de prévention du tabagisme, et aux interdictions de fumer
 - ayant débuté précocement leur consommation, gros consommateurs et dépendants
 - souvent polyconsommateurs, conditions socio-économiques et de formation moins élevées
- Plusieurs enquêtes ont évalué la prévalence du phénomène : 5 à 16 %
 - 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.
 - Walsh RA, et al. *Health Promot J Austr* 2006 ; 17(1) : 54-60.

Pour de tels patients, la réduction de consommation aidée par TNS pourrait être :

- * une solution d'attente préparatoire à l'arrêt
 - * ou un pis-aller réduisant la toxicité d'une consommation destinée à durer
- Fagerström KO. Interventions for treatment - resistant smokers. *Nicotine Tobacco Res* 1999;1:S201-S205.

CONCLUSION

L'ARRET TOTAL DU TABAGISME RESTE UNE PRIORITE MAIS :

- l'essentiel de la toxicité du tabagisme n'est pas lié à la nicotine mais aux produits irritants, monoxyde de carbone et goudrons produits de combustion contenus dans la fumée de tabac.

PROPOSER UNE REDUCTION DE CONSOMMATION TABAGIQUE EST JUSTIFIE CHEZ :

- les fumeurs en impasse dans leur tentative d'arrêt
- 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 REDUCTION DE LA CONSOMMATION RELEVE DONC A LA FOIS D'UNE PRESCRIPTION (TNS) ET D'UN ACCOMPAGNEMENT MEDICALISE.