

CONCEPTS DE REDUCTION DES RISQUES ET DE LA CONSOMMATION DE TABAC: ATTITUDE PRATIQUE

Docteur Jean PERRIOT

Dispensaire Emile Roux
Clermont-Ferrand

jean.perriot@puy-de-dome.fr



**DIU Tabacologie
Clermont-Ferrand – Juin 2020**



INTRODUCTION

REDUCTION DES RISQUES OU 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 (dose/durée dépendante sans 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 :

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

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

L'ARRÊT DU TABAGISME EST UNE PRIORITE car il n'existe aucune preuve que la réduction de consommation limite les dommages liés à l'usage du tabac fumé.

LA REDUCTION DE CONSOMMATION DE TABAC demeure une solution licite chez certains fumeurs :

- **Les fumeurs qui ne peuvent pas ou ne veulent pas s'arrêter de fumer**
- **Mais qui sont prêts à réduire leur consommation**
- **Permet-elle de réduire les risques du tabagisme ?**
- **Quelles sont ses limites ?**

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.

Martinet Y, et al. La réduction de risque en tabacologie. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23:13S109-13S118

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

Réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives. Audition publique à l'initiative de la FFA. 7-8 avril 2016, Paris

Smoking : harm reduction. Public health guideline. NICE, 2013. nice.org.uk/guidance/ph45

Berlin I. *Alcoologie et Addictologie* 2017; 39:107S - 111S

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

REDUCTION DES RISQUES

« *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: PREPs : *Potential Reduced Exposure Products*)

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

REDUCTION DE CONSOMMATION : « ↘ 50 % LA CONSOMMATION HABITUELLE »

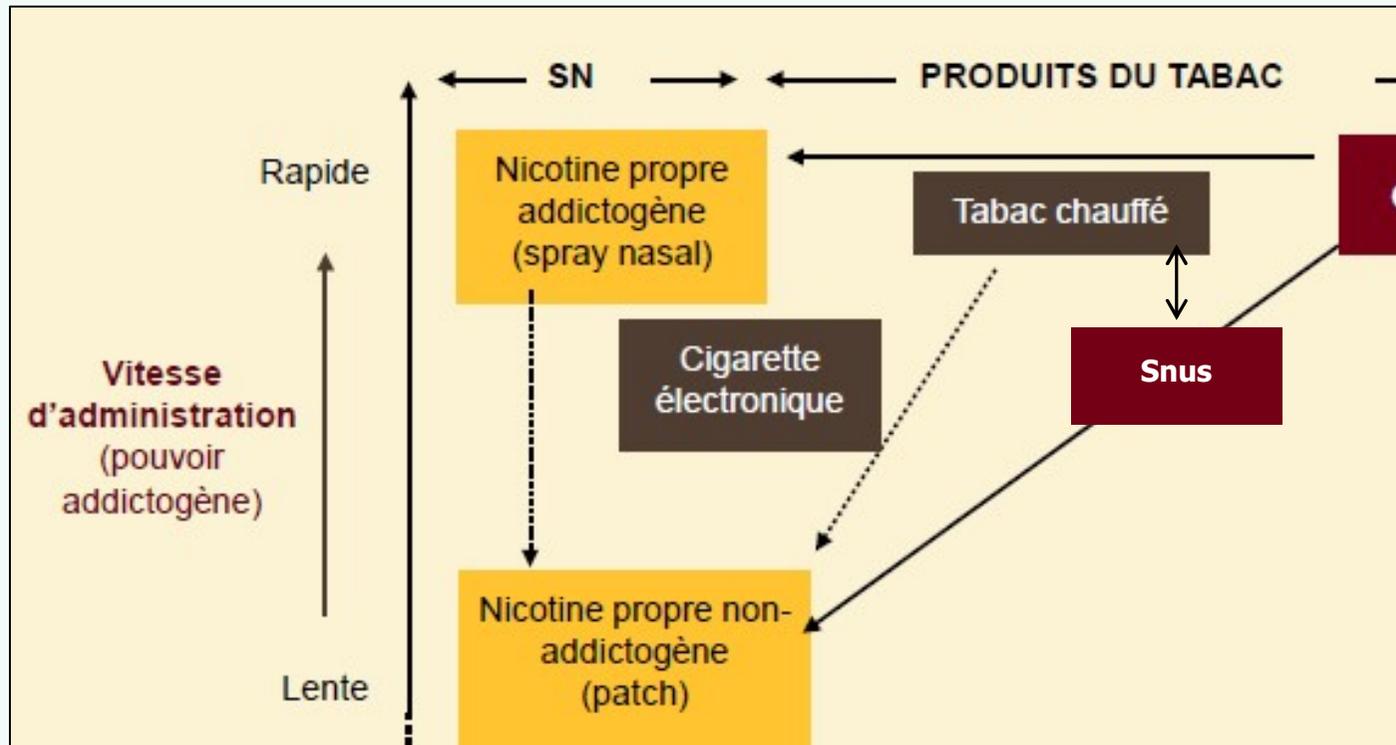
Prignot J. Formules alternatives à l'arrêt et emploi des marqueurs d'imprégnation in « la réduction des risques par un bon usage des substituts nicotiniques ». Les Entretiens du Carla 2011 ; 2 : 84-95.

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

REDUIRE LES DOMMAGES DU TABAC ?

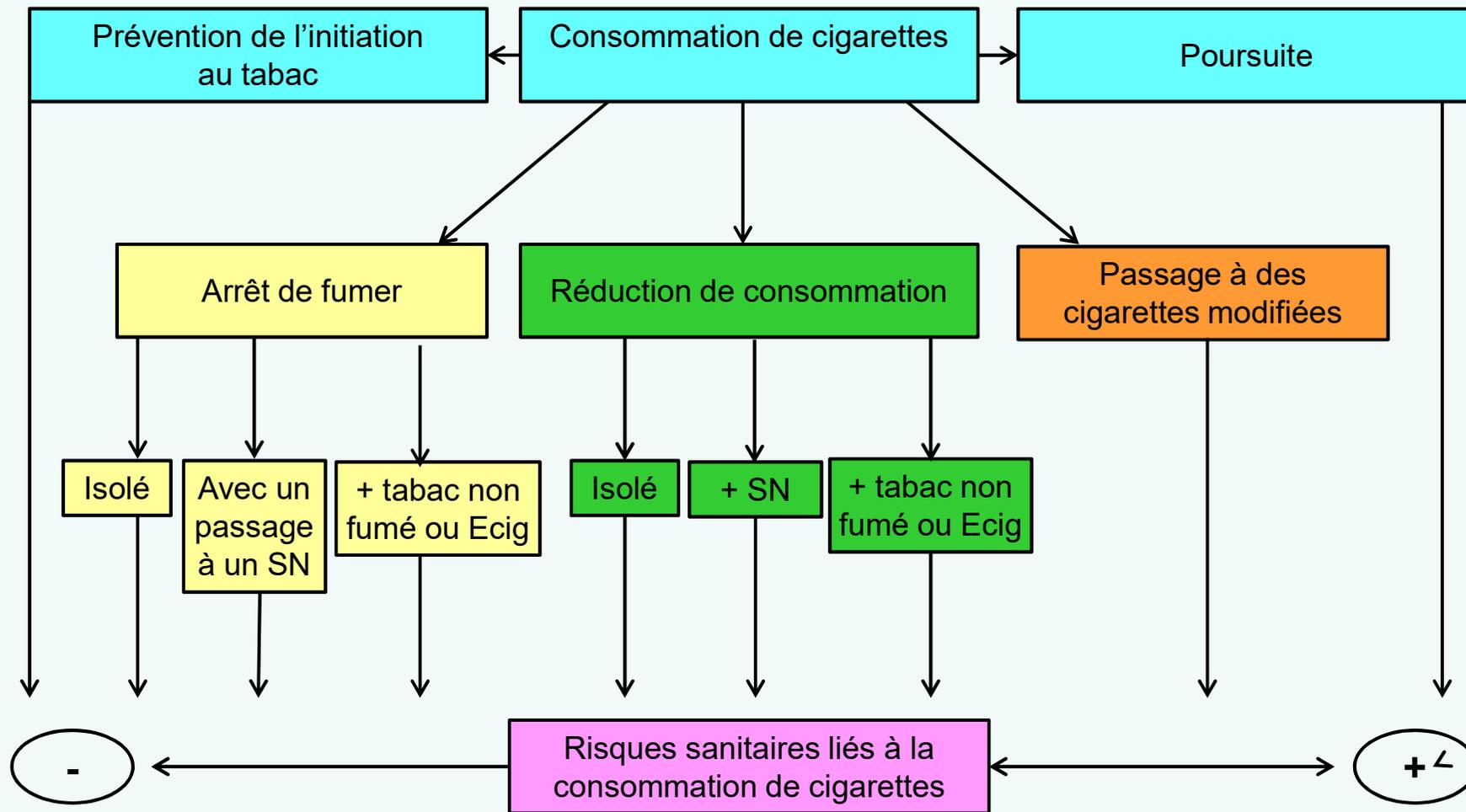
1 Les risques dépendent de la combustion du tabac et de la durée d'exposition

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

MODALITE DE LA REDUCTION DES RISQUES



BENEFICES DE LA REDUCTION DE 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

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

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	ABSTRACT
<p>Article history: Received 3 May 2013 Available online 3 September 2013</p> <p>Keywords: Cancer Circulatory disease Respiratory disease FEV₁ Tobacco</p>	<p>Searches identified 14 studies investigating effects of reducing cigarette consumption on risk of lung cancer, COPD or FEV₁ decline. Three were case-control studies, six cohort studies of FEV₁. Six studies consistently reported lower lung cancer risk in reducers. A meta-analysis (random-effects) showed significantly lower risk (RR 0.81, 95% CI 0.68–0.99, and RR 0.78, 0.66–0.92 for the greatest reduction), with no between-cohort studies presented CVD results, the combined RR for any reduction being 0.84–1.03. An effect of reduction was not consistently seen for COPD or FEV₁ declines presented all-cause mortality results, the combined RR of 0.92 (0.85–1.01) and RR of 0.95 (0.88–1.02) for total smoking-related cancer, from three studies. While the evidence has various weaknesses: few studies, few cases in reducers in some response data, incomplete adjustment for baseline consumption, questionable smoking history data in case-control studies, and bias in cohort studies if non-reducers to quit during follow-up. Also, the variable definitions of reduction were problematic. Though the results suggest some benefits of smoking reduction.</p> <p>© 2013 The Author. Published by Elsevier Inc.</p>

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 of compensation occurring following a reduction promotes or undermines cessation that the question “will reduced smoking decrease the risk of related diseases?” had never been tested.

The same author contributed to a later review (Lee et al., 2006) which identified 19 studies in which subsequent cessation and 10 to disease risk. In these cessation studies found reduction was associated with cessation, the authors considered the effect of disease risk to be “conflicting”, and concluded that smoking reduction decreases the risks of disease, but has not been adequately tested”. Interest in risk reduction were published before

Suivi

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

Référence: pas de réduction	Risque relatif	IC 95%
Mortalité toute cause	0.92	0.85–1.0
Risque cardiovasculaire	0.93	0.84–1.0
Cancer du poumon	0.81	0.74-0.8
Cancer lié au tabac	0.95	0.88-1.0

EN PRATIQUE QUE FAIRE ?

1 - TNS ET REDUCTION DE LA CONSOMMATION

	RESEARCH
School of Health and Population Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT Correspondence to: D Moore dj.moore@bham.ac.uk	Moore D, et al. <i>BMJ</i> 2009;338:b1024
Cite this as: <i>BMJ</i> 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)

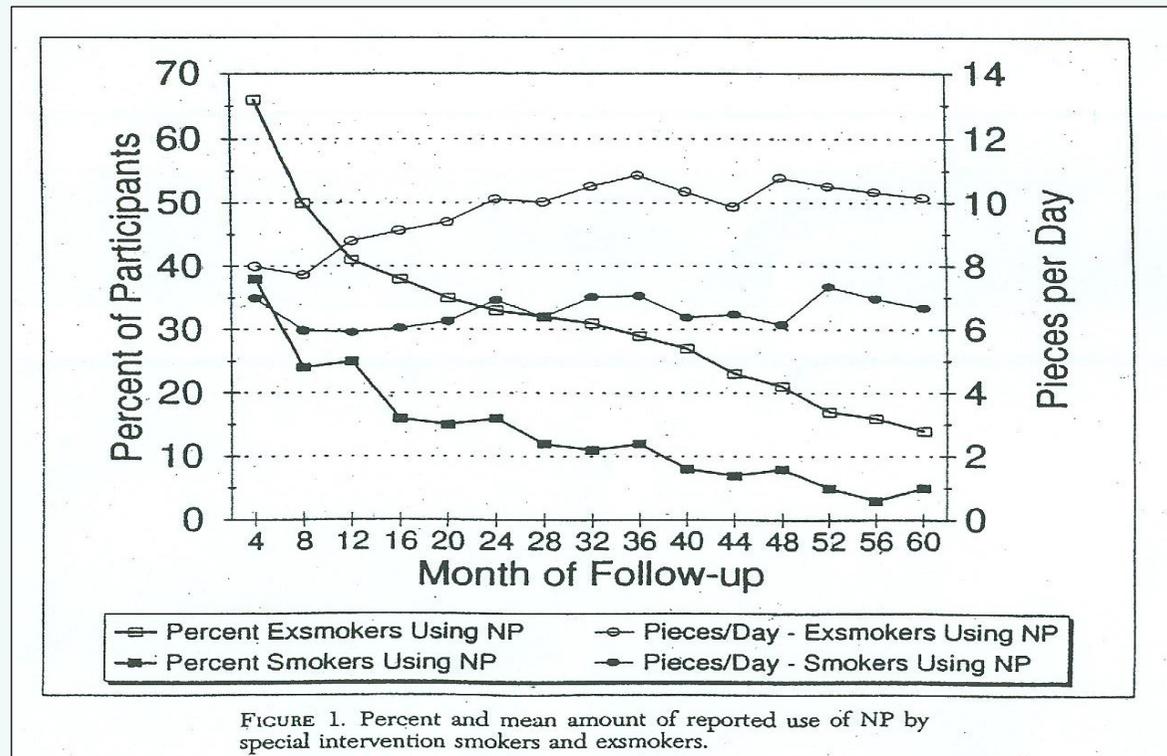
Risks and benefits of Long-Term Use of Nicotine Replacement Therapy (NRT) Products (Public Workshop). October 26-27, 2010
www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm221185htm

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.

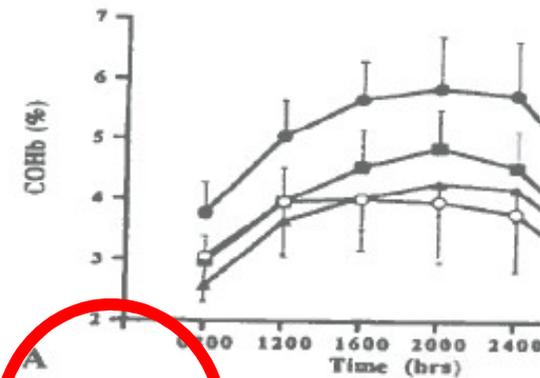
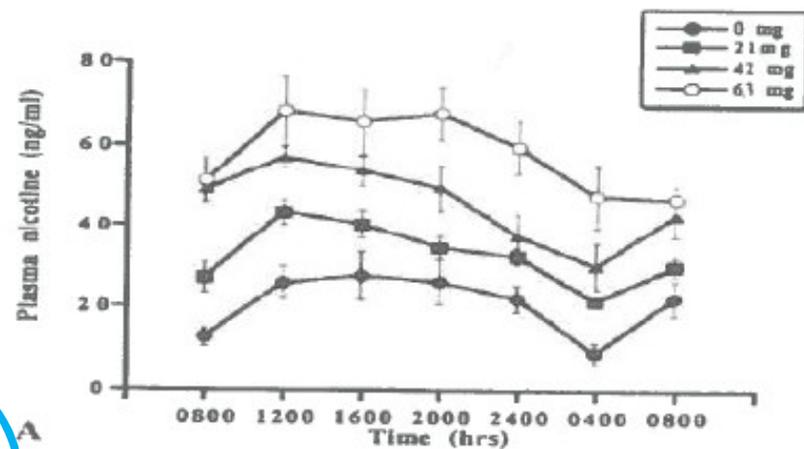
3 923 patients (N 2 mg Ad libitum + 12 réunions de groupe / 10 semaines) + 1 964 sujets contrôles. 5 ans de suivis. Bonne tolérance (aucun accident coronarien). 14 % ex F consomment 10 gommes/j et 5 % F 7 gommes/j. Par ailleurs, la réduction du COE est corrélée à la diminution du nombre de cigarettes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



Les fumeurs savent titrer la nicotine



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

Patch dose ^a	Cigarettes smoked ^a	Δ AUC nicotine ^b	Nicotine intake from cigarettes ^d	Nicotine intake per cigarette ^d
$\mu\text{g}/24 \text{ h}$		$\text{ng}/\text{ml}^{\circ}\text{hr}$	mg	mg
0	17.2 ± 2.4	500 ± 95 ^c	35.9 ± 4.0 ^c	2.5 ± 0.5
21	16.2 ± 2.1	417 ± 73	20.4 ± 2.0	2.0 ± 0.5

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 ≤ 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.

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 mmol/l
- * Hb : - 5,67 vs -1,34g/l
- * FC : - 3,7 vs + 1/mn
- * qualité de vie : + 9,4 vs 2,34 points
- * FEV et FVC idem
- * COE stable

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.
* 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 ^b
	Baseline	Change	p value ^a	Baseline	Change	p value ^a	
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
						<0.001	0.39
						0.050	0.11
						0.004	0.023
						0.006	0.054
						<0.001	0.12
						<0.001	0.49
						0.22	0.45
						0.15	0.043
						0.040	0.099
						0.054	0.32
						<0.001	0.55
						<0.001	0.029

FEV₁, forced expiratory

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

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 in treatment.

^bAll reduction participants who agreed to reduce received NRT.

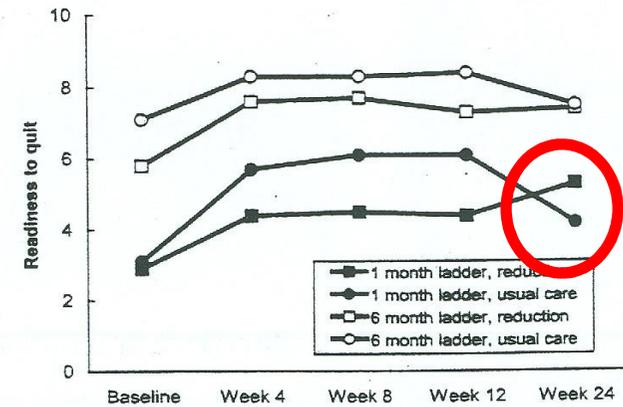


Figure 1. Changes in readiness to quit

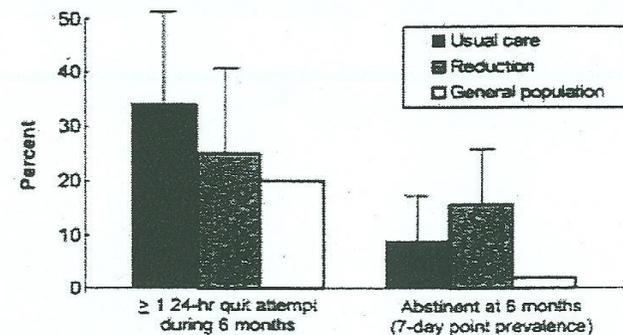


Figure 2. Percentage of quit attempts and abstinence (with confidence intervals)

REDUCTION DE CONSOMMATION PAR TNS: SANS DANGER ?

(existe-t-il une thérapeutique efficace dénuée de risque ?)

LE TNS A LE MEILLEUR RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

« Lung Health Study » ne révèle pas d'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.

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.

Dupont P, Benyamina A, Aubin HJ. Sécurité d'emploi de la nicotine au long cours : le débat n'est pas clos. *Rev mal Respir* 2016 ; 33:892-8. (N Nitrosamines issus du métabolisme de la nicotine ?)

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.

DANS L'OBJECTIF DE PRÉPARER UN ARRÊT COMPLET... ELLE RELEVE DONC D'UNE PRESCRIPTION ET D'UN ACCOMPAGNEMENT MEDICAL

CONNAISSANCE INCOMPLETE DES MARQUEURS D'INTOXICATION ?

- CO, Cotinine, thiocyanate, autres marqueurs de toxicité demeurent mal connus (nicotine sous forme inhalée)

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 en France en dehors de toute recommandation

- risques paraissent limites par rapport aux bénéfiques
- utilisation chez une femme fumeuse enceinte (métabolisation de la nicotine augmentée)
- objectif de réduction de consommation (diminution de l'apport toxique CO)
- considérations éthique pour conduire des études ?!

Pas de recommandation pour l'E-cigarette ni étude

Conférence de Consensus. Grossesse et tabac. Lille, 2004. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34 : 3S1-3S480.

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

Wisborg K. Nicotine Patches for Pregnant Smokers. A randomized Controlled Study. *Obstetric & Gynecology* 2000 ; 96 (6) : 967-71.

2 - « *SNUS* » ET REDUCTION DES RISQUES

L' utilisation du snus (« *smokeless tobacco* ») a permis de faire passer la prévalence du tabagisme sous du seuil de 10% en Suède



REVUE GÉNÉRALE
Tabac non fumé
Smokeless tobacco

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

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

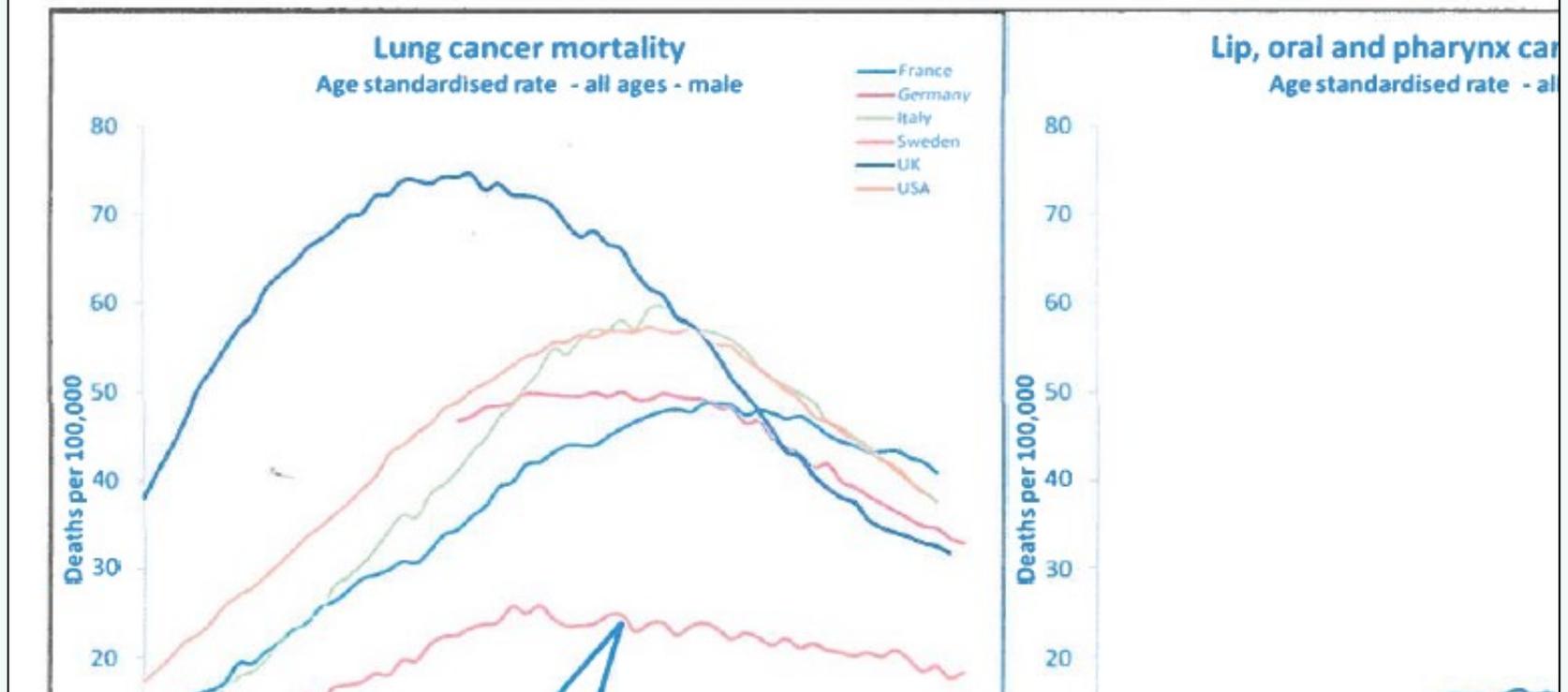
^a Service de pneumologie, unité de tabacologie, pavillon René-Beauchant, CHU La-Milétrie, BP 577, 2, rue Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France
^b Dispensaire Émile-Roux, 11, rue Vauconson, 63003 Clermont-Ferrand, France

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

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)

Snus : réduction du risque



Le Houezec J. FFA Audition publique. Avril 2016. Paris

Snus et risque de cancers

Consommateurs actuels de snus vs. JF et jamais consommateurs de snus

Cancer	Luo - 2007	Boffetta - 2008
	RR (IC 95%)	
Cavité buccale	0,8 (0,4-1,7)	1,0 (0,7-1,3)
Œsophage	ND	1,6 (1,1-2,3)
Pancréas	2,0 (1,2-3,3)	1,6 (1,1-2,2)
Poumon	0,8 (0,5-1,3)	ND

Snus et risque cardiovasculaire

Pathologies cardio-vasculaires		Consommateurs actuels vs. jamais consommateurs OR (IC 95%)
IDM	Non mortels et mortels	1,03 (0,91-1,17)
	Mortels	1,17 (1,09-1,25)
AVC	Non mortels et mortels	1,28 (1,00-1,64)
	Mortels	1,44 (1,31-1,59)

Boffetta P, et al. *BMJ* 2009;339:b3060.

Diapositive M. UNDERNER GEST 2018

Snus et risque d'asthme et de BPCO

Etude transversale en population générale (n = 26 697 ; âge [16 – 75 ans])

	Consommateurs de snus, jamais fumeurs OR (IC 95%)	
	Consommateurs actuels (n = 1169)	Ex-consommateurs (n = 832)
Asthme	1,50 (1,21-1,86)	1,06 (0,79-1,40)
BPCO	1,45 (1,20-1,76)	0,91 (0,70-1,19)

Mécanismes possibles : RGO ? ; diminution du NO alvéolaire
atteinte des voies aériennes distales ?

Diapositive M. UNDERNER GEST 2018

Gudnadottir AY, et al. *BMJ Open* 2017;7:e015486.

* Malinovsky A, et al. *Eur Respir J* 2006;28:339-45.

3 - E-CIGARETTE ET REDUCTION DES RISQUES

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 : 2015260

Aide à la réduction (abandon fréquent de la e-cig)

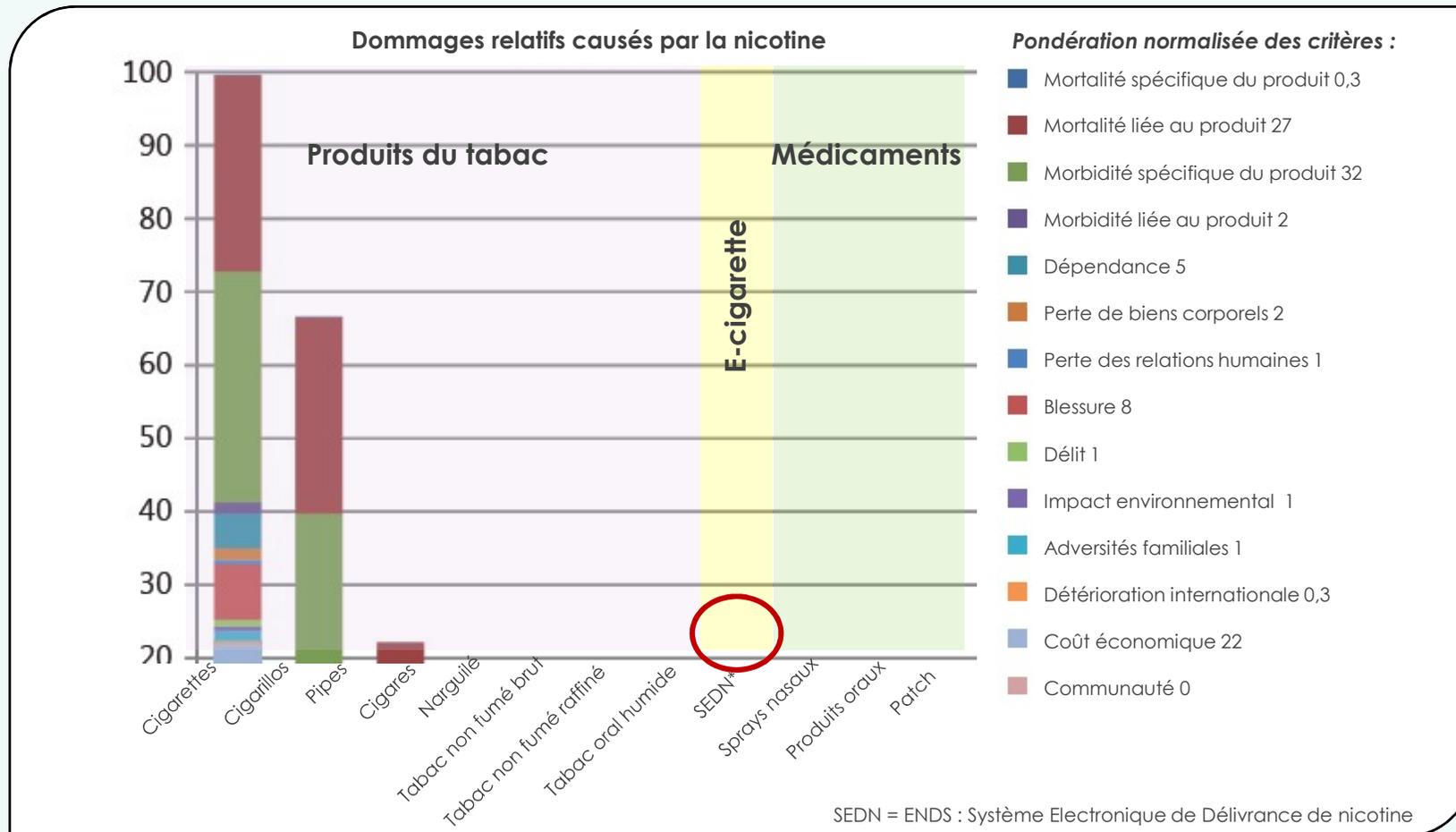
Toxicité e-liq très inférieure (95%) à la fumée de cigarette

Toxicité sur poumon humain non démontrée

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

Peu aider arrêt ou réduction fumeur motivé à son utilisation

PLACE DE L'E-CIG (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.

COMPARAISON CIGARETTE DE TABAC & E-CIG

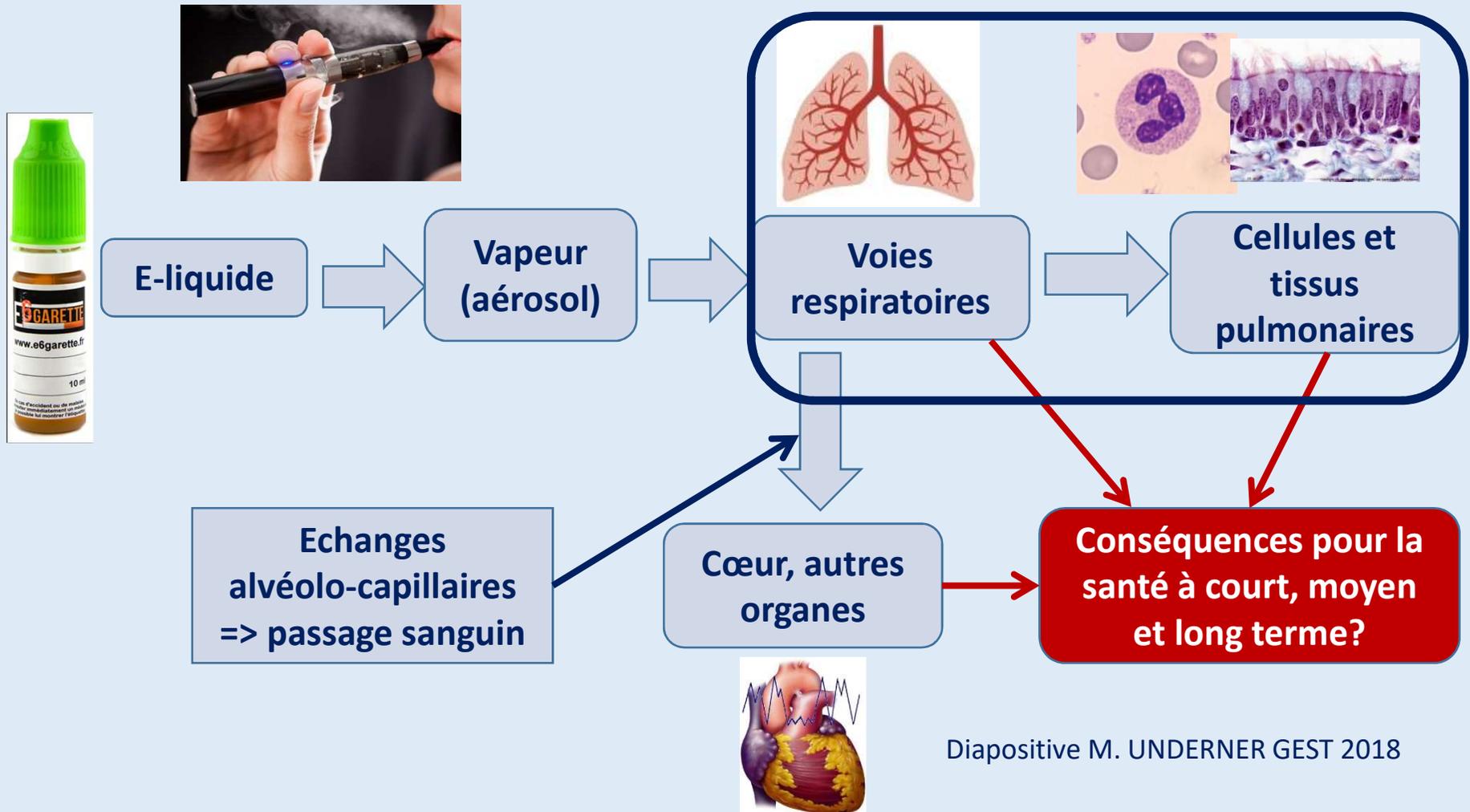
Substances de la fumée de cigarette	Pathologies	Substances de la vapeur de E-Cig
Nicotine +++	Addiction	Nicotine [+++ à +] (si présence dans E-Cig)
Carcinogènes +++	Cancers	Carcinogènes (nitrosamines) = traces ou 0
CO +++	MCV	CO = non
Irritants +++	Irritation (ORL et bronchique) BPCO	Irritants + (propylène glycol, glycérol, formaldéhyde....) et dépendance sensorielle ?

Diagramme illustrant les liens entre substances, pathologies et substances d'E-cigares :

- Des flèches rouges solides pointent de la fumée de cigarette vers les pathologies correspondantes.
- Une flèche rouge solide pointe de la nicotine d'E-cigares vers l'addiction.
- Des flèches bleues doubles indiquent des comparaisons ou des différences entre les substances d'E-cigares et les pathologies associées à la cigarette.
- Une flèche rouge pointillée descend de l'addiction vers un carré rouge contenant un point d'interrogation, qui pointe à son tour vers l'irritation/BPCO.

d'après une diapositive modifiée de M. UNDERNER - GEST 2018

INNOCUITÉ OU TOXICITÉ POTENTIELLE DE L'E-CIG ?

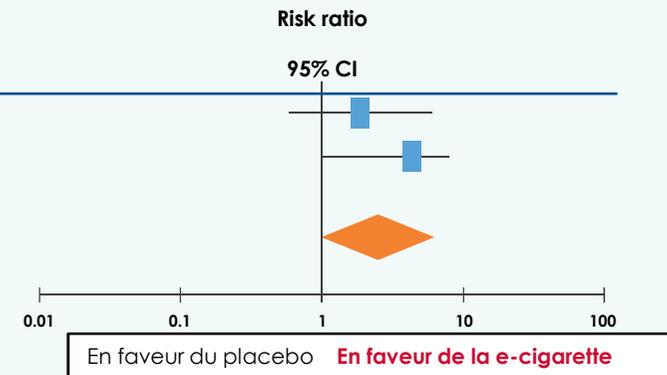


2 études randomisées : e-cigarette vs placebo

Arrêt du tabac

Etude ou sous-groupe	E-cigarette		Placebo		Poids	Risk ratio
	Événements	Total	Événements	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			

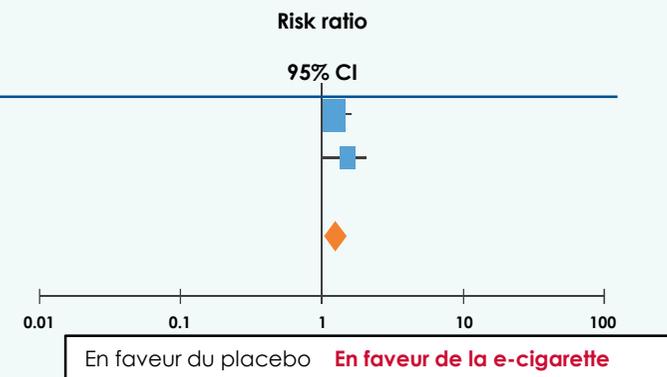
Hétérogénéité. $\text{Chi}^2 = 0.30$, $\text{df} = 1$ ($p = 0.58$); $I^2 = 0\%$
 Test pour l'effet global: $Z = 2.09$ ($p = 0.04$)



Réduction du tabac

Etude ou sous-groupe	E-cigarette		Placebo		Poids	Risk ratio
	Événements	Total	Événements	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: $Z = 2.65$ ($p = 0.008$)



Bullen C, et al. *Lancet* 2013 ; 382 : 1629-37
 Caponnetto P, et al. *PLoS One* 2013 ; 8 : e 66317

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

Des études expérimentales rassurantes sur le long terme (20h/jour ; 24 mois)

LONG-TERM EFFECTS OF INHALED NICOTINE

Helge L. Waldum, Odd G. Nilsen*, Turid Nilsen*, Hege Rørvik, Unni Syversen, A
Olav A. Haugen+, Sverre H. Torp+, and Eiliv Brenna

Department of Medicine, University Hospital, Trondheim, and *Institute of Ph
Toxicology, and +Institute of Morphology, University of Trondheim, N

(Received in final form February 13, 1996)

Summary

Tobacco smoking has been reported to be associated with increase
cardiovascular disease and cancer, particularly of the lungs. In spite of
research on the health effects of tobacco smoking, the substances in tobac
exerting these negative health effects are not completely known. Nicot
substance giving the subjective pleasure of smoking as well as inducing ad

For the first time we report the effect on the rat of long-term (t
inhalation of nicotine. The rats breathed in a chamber with nicot
concentration giving twice the plasma concentration found in heavy
Nicotine was given for 20 h a day, five days a week during a two-year p
could not find any increase in mortality, in atherosclerosis or frequency of
these rats compared with controls. Particularly, there was no micro
macroscopic lung tumors nor any increase in pulmonary neuroendocr

Données récentes

Nicotine : Immunosuppressive ? Rôle dans l'apoptose ?

Arnson 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

Cytotoxicité cellulaire et tissulaire

Current Data for the Effects of E-cigarettes/E-liquids on	
<i>Tissue/Cell Type</i>	<i>Effects</i>
(1) Epithelia	↑ Cytotoxicity ^[31] , ↓ Cell Viability ^[31] , ↑ Inflammation ^[94,15]
(2) Fibroblasts	↑ Cytotoxicity ^[10,94] , ↓ Cell Viability ^[10,94] , Altered Morphology
(3) Endothelia	↓ Cell Viability ^[133] , ↓ Electrical Resistance ^[133]

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

Effets corps étranger, pseudo-cancérogène ?

Diapositive G Peiffer

Ring Madsen L, et al. *Chest* 2016 ; 149 : e65-e67

Modèles Murins

R. Foronjy - ERS 2014 (nicotine)

- Augmente l'inflammation pulmonaire aiguë chez les souris exposées (fig. 1)
- Provoque une fibrose des voies aériennes (figure2)
- Induit une apoptose
- Entraîne des lésions emphysémateuses
- Active la PKC-alpha et ERK

Garcia-Arcos I, et al. *Thorax* 2018; 71:1119-1129

C. Glynos – ERS 2015 (arômes)

- Résultats analogues

Glynos C, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 315:L662-L672

Fig 1 : Inflammation pulmonaire

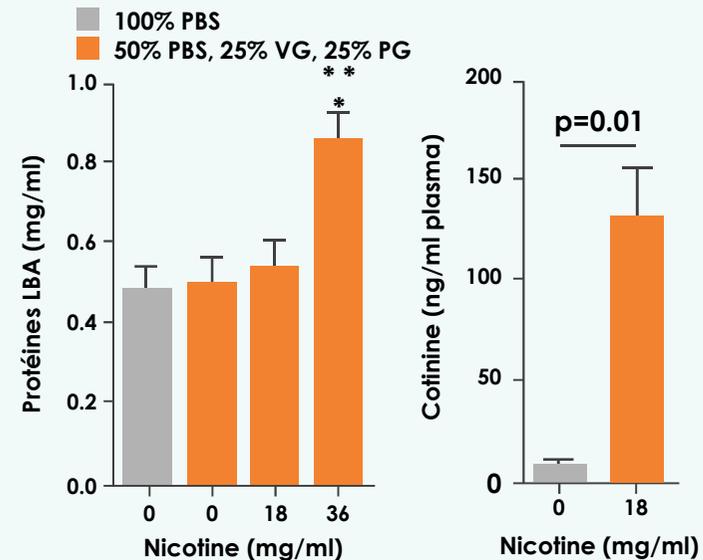
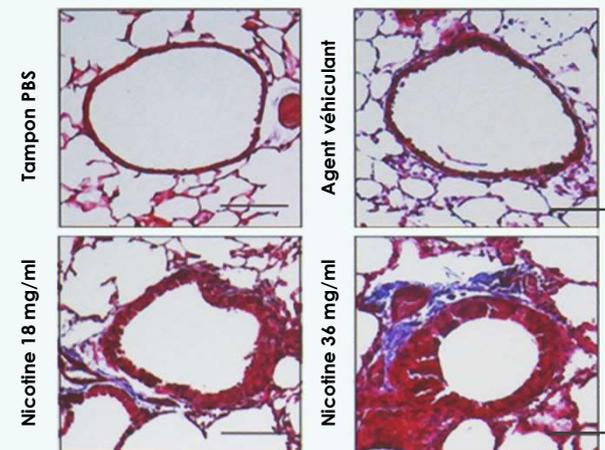


Fig 2 : Fibrose des voies aériennes



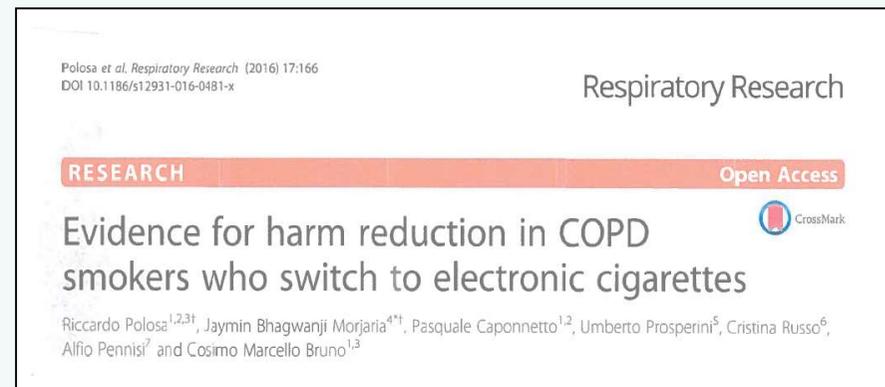
E-CIGARETTE ET FUMEURS AVEC BPCO

Option envisageable ?¹

- Hard-core smoker
- Consommation de tabac = aggravation de la BPCO
- E-cig. : moins toxique que le tabac : réduction du risque ?

Etude de Polosa, et al²

- Etude retrospective (24F BPCO : contrôles ; 24 BPCO-EC (single 13/24 ; dual 11/24) suivi 12 et 24 mois
- Comparaison EC vs Contrôlés :
 - ↘ exacerbations (p=0,002 ; p=0,001)
 - ↘ symptômes-CAT (p=0,001)
 - ↗ TDM 6 (p=0,001)
- NS VEMS/GOLD



1 Morjaria JP, et al. *Int J COPD* 2017 ; 12:3203-10

2 Polosa R, et al. *Respir Res* 2016 ; 17:166

EFFET DE L'E-Cig SUR LA RÉDUCTION ET L'ABSTINENCE CHEZ DES FUMEURS SCHIZOPHÈNES (SZ)

- Etude pilote prospective : **14 fumeurs SZ non motivés pour arrêter**
- Suivi : 1 an & conditions de « vie réelle »
- CE de 2^{ème} génération (cartouches de 7,4 mg de nicotine)

A 6 mois	%	
Réduction > 50% (30 j avant)	50%	64,3%
Abstinence prolongée (COe < 10 ppm) (30 j avant la visite à 6 mois)	14,3% (n=1)	

Nb moyen de cartouches utilisées : 1 à 2/j
Pas de modification des symptômes positifs ou négatifs de la SZ

Diapositive M Underner

Comment utiliser la E-cig. ?

Balance bénéfique/risque positive avec moindre risque en usage exclusif pour le e-cig/tabac

Intérêt modeste dans la réduction et l'arrêt du tabac

Choisir une E-cigarette de bonne qualité (dernière génération)

Choisir un E-liquide pour obtenir l'effet sensoriel recherché, en évitant le manque en nicotine

Diminuer graduellement l'apport en Nicotine

Possibilité d'associer TNSTD et E-cigarette

Dautzenberg B, et al. *Rev Mal Respir* 2017; 34:155-164.

Revue des Maladies Respiratoires (2017) xxx, xxx–xxx

Disponible en ligne sur  ScienceDirect www.sciencedirect.com

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

 ELSEVIER

OFFICIAL TEXT – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement

Recommandations pratiques sur l'e-cigarette pour les médecins professionnels de santé. Recommandations 2016 d'experts français

B. Dautzenberg^{a,*}, M. Adler^b, D. Garelik^c, J.F. Loubrieu^d, G. Mathern^e, G. Peiffer^f, R.M. Rouquet^h, A. Schmittⁱ, M. Underne^j

^a Service de pneumologie et réanimation respiratoire, groupe hospitalier de la Gare, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Service d'addictologie, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Poëlonnerie, 91400 Evry-Courcouronnes, France

^c Consultation de médecine et tabacologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^d 4, impasse de la Gare, 41260 La Chaussée-Saint-Victor, France

^e 2 bis, rue des Forges, 42400 Saint-Chamond, France

^f Consultation de tabacologie, CHR Metz-Thionville, 1, allée du Château, 57000 Metz, France

^g Dispensaire Émile-Roux, conseil départemental du Puy-de-Dôme, 1, rue de la République, 63000 Clermont-Ferrand, France

^h Unité de coordination d'aide au sevrage tabagique, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France

ⁱ Service de psychiatrie, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

^j Tabacologie, centre d'investigation clinique, 2, rue de la Milétrie, 49000 Angers, France

^k Département de pneumologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49000 Angers, France

DISCUSSION

QUELLES CIBLES POUR LA REDUCTION DE CONSOMMATION ET LA « HARM REDUCTION » ? « HARD-CORE-SMOKERS »

Les « Hard-core-smokers » fumeurs résistants à l'arrêt du tabac (certaines enquêtes ont évalué la prévalence à 5 à 16% parmi l'ensemble des fumeurs)

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.

Une réduction aidée par TNS ou l'apport par E-Cig peut représenter :
- une solution d'attente préparatoire à l'arrêt
- ou relever d'une « Harm-reduction »

Fagerström KO. Interventions for treatment – resistant smokers. *Nicotine Tobacco Res* 1999;1:S201-S205.

Fagerström KO, Bridgman K. Tobacco harm reduction : the need for new products that can compete with cigarettes. *Addict Behav* 2014 ; 39:507-11

Le Houezec J, Aubin HJ. Pharmacotherapies and harm-reduction option for the treatment of tobacco dependence. *Expert opin Pharmacother* 2013 ; 14:1959-67

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.

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 hydrocarbures produits de combustion contenus dans la fumée de tabac.... Quelle est la toxicité pulmonaire de la nicotine inhalée sur le long terme, notamment sur des poumons malades (inférieure à la fumée de tabac, absente ?)

PROPOSER UNE REDUCTION DE CONSOMMATION TABAGIQUE EST JUSTIFIE CHEZ :

**les fumeurs qui ne veulent pas arrêter immédiatement
les fumeurs qui sont prêts à réduire leur consommation
les fumeurs en échecs répétés dans la tentative d'arrêt**

LA REDUCTION DE LA CONSOMMATION doit être accompagnée par la prescription de TNS et d'un suivi (aide à l'arrêt le moment venu). Le recours d'un fumeur à l'e-cig doit induire un conseil d'utilisation de la part du professionnel de santé.

REMERCIEMENTS A :

G Peiffer	Metz	I Berlin	Paris
M Underner	Poitiers	Y Martinet	Nancy
J Le Houzec	Rennes	B Dautzenberg	Paris