

COVID-19 et tabagisme: certitudes et incertitudes

Congrès SFT
27 nov. 2020

Ivan Berlin

Département de pharmacologie

Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, Paris

Centre universitaire de médecine générale et santé publique, UNISANTE, Lausanne



Liens d'intérêt des 3 dernières années

- Pfizer Ltd – conférences, présentations
- Kinnov Therapeutics – président du Comité indépendant de surveillance de la sécurité des données

L'auteur déclare que ce travail a été réalisé en toute indépendance de l'industrie du tabac et qu'il n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l'industrie de la cigarette électronique.



Préambule

- Le risque infectieux toute cause est plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.
- Le tabac fumé attaque prioritairement le même système – voies respiratoires - que le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2).

Attendu: actions additionnelles → COVID-19 (coronavirus disease 2019) plus grave chez les fumeurs et même chez les ex-fumeurs – risque en excès plus élevé que chez les jamais fumeurs – à tenir compte de la *durée d'abstinence* tabagique.



Types des études s'intéressant **secondairement** au rôle des cigarettes – COVID-19

Les données sont des résultats secondaires et sur « smoking »

« **smoking** » c'est ≠ **tabac/nicotine/tabac oral/autres formes** de tabac à combustion (pipe, cigare, chicha); pas de données spécifiques sur SADEN (systèmes alternatifs de délivrance de la nicotine – CE, JUUL, tabac chauffé: IQOS, etc)/TSN



1. Sévérité de COVID-19

- Observationnelles, rétrospectives en situation clinique
- Série de cas
- Comparaison selon un critère interne (gravité +/-)
- Méta-analyses des études observationnelles



2. Dépistage viral/sérologie

- **Etudes transversales** – caractéristiques associées avec RT-PCR + vs RT-PCR –: **inadaptées pour montrer une « protection »**
- **Pas d'étude prospective** (par ex. exposés/non-exposés), suivi des populations, qui pourrait évaluer un effet protecteur
- Sérologie: Pas de suivi de séroconversion chez les RT-PCR nég. /RT-PCR pos.

• **Evaluation de l'état tabagique incertaine**

Fumeur hospitalisé – faussement ex-fumeur

Durée d'abstinence jamais rapportée – ex-fumeur se confond avec fumeur actuel

Aucune étude avec vérification biologique de l'exposition tabagique



Sévérité de COVID-19 – facteurs de risque selon les analyses multivariées (ajustées)

- **Age** – sort toujours (càd différence statistiquement significative entre cas graves/non-graves)
- **Homme>femme** – sort toujours
- **Obésité** – sort presque toujours
- Diabète - sort presque toujours
- Hypertension – sort souvent
- BPCO - sort souvent
- Asthme – sort rarement
- **Maladie rénale chronique** - sort toujours
- IEC/ARA (inhibiteur de l'enzyme de conversion/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA- II) – **ne sort pas**
- **Niveau socioéconomique bas** - sort toujours
- **Smoking** - sort souvent
- **Absence d'analyse d'interaction « smoking » x comorbidité**



Miyara et al. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19.

<https://www.qeios.com/read/WPP19W.4>

La prévalence de fumeurs - séries de cas ambulatoires et hospitalisés plus faible que dans Baromètre santé 2018. Est-ce une comparaison valide?

A comparer aux patients ambulatoires ou hospitalisés sans COVID-19. Cette population a une prévalence de tabagisme notoirement plus basse.

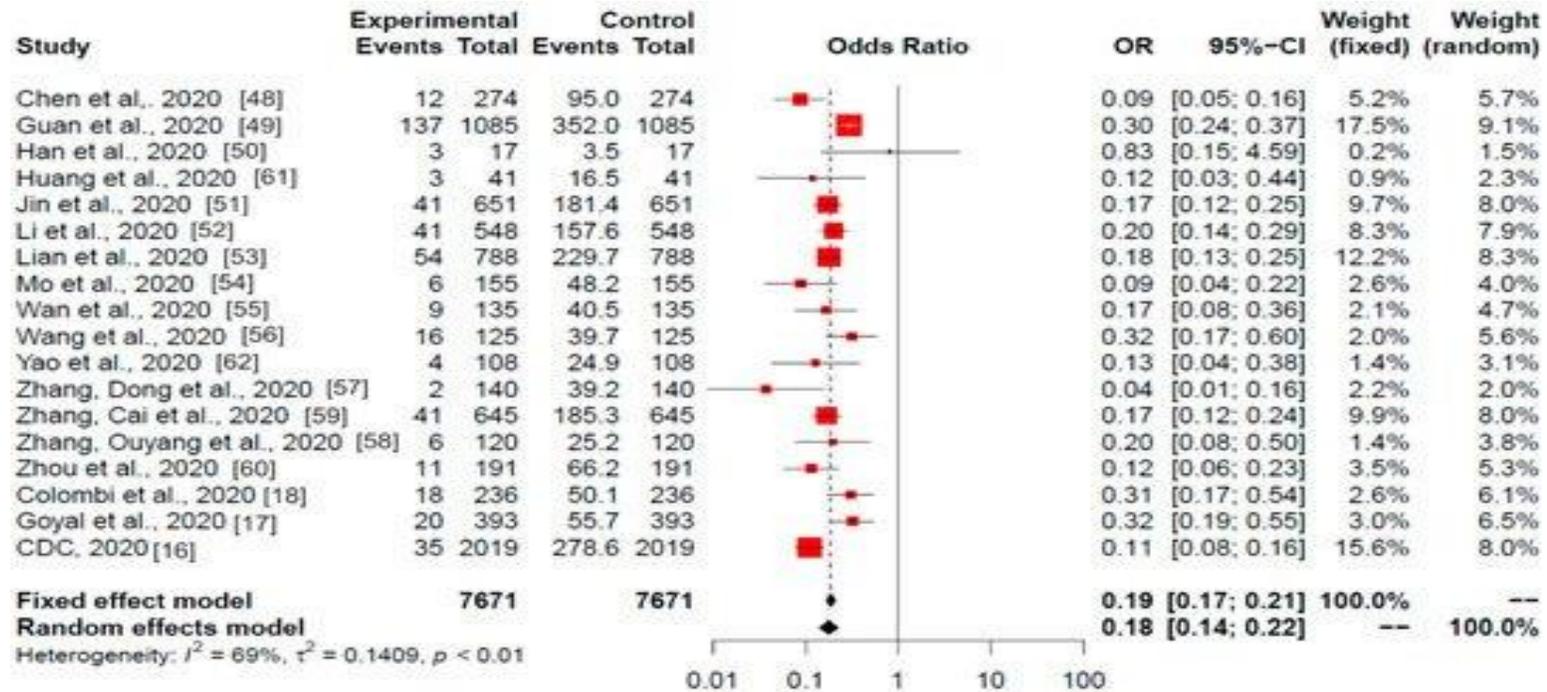
	SIR CI95%	p value
Main <u>analysis</u> - <u>Inpatients</u>	0.23 [0.14 - 0.39]	<0.001
Main <u>analysis</u> - <u>Outpatients</u>	0.23 [0.11 - 0.45]	<0.001
Sensitivity analysis excluding patients older than 75 years - <u>Inpatients</u>	0.26 [0.15 - 0.45]	<0.001
Sensitivity analysis excluding patients older than 75 years - <u>Outpatients</u>	0.17 [0.08 - 0.38]	<0.001
Sensitivity analysis considering the patients with missing smoking status as daily smokers - <u>Inpatients</u>	0.27 [0.16 - 0.43]	<0.001
Sensitivity analysis considering the patients with missing smoking status as daily smokers - <u>Outpatients</u>	0.40 [0.24 - 0.67]	<0.001
<u>Outpatients healthcare workers</u>	0.16 [0.05 - 0.49]	<0.001
<u>Outpatients without healthcare workers</u>	0.30 [0.13 - 0.72]	<0.001

Main analysis involved all included patients, and those older than 75 years were considered in the 65-75 years age class for standardization

= peu de fumeurs - biais



Comparaison de prévalence de fumeurs entre **hospitalisés pour COVID-19** et la **population générale** de différent pays (Chine, USA, Italy).



Gonzalez-Rubio et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hospitalised Current Smokers and COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(20), 7394; <https://doi.org/10.3390/ijerph17207394>

Conclusion: fumer protège contre COVID-19.

Est-ce que c'est une comparaison valide et peut-on avoir confiance en ces résultats?



Effacité de la nicotine en prévention de l'infection COVID-19
chez le personnel soignant »
« NICOVID PREV »

Investigateur coordonnateur : Zahir AMOURA
Service de Médecine Interne 2, Institut E3M
Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP. Sorbonne
Université
Co-investigateur coordonnateur : Florence
TUBACH
Département de Santé Publique
Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP. Sorbonne
Université
Responsable scientifique : Raphael GAILLARD
Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie Paris
15ème
GHU Psychiatrie et neurosciences, site Sainte
Anne
Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de
Paris (AP-HP)

Les fumeurs actifs quotidiens **sont rares chez les patients** ambulatoires ou hospitalisés atteints de COVID19. De nombreux arguments suggèrent que la **nicotine serait responsable de cet effet protecteur, via le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR).**

La nicotine pourrait inhiber la pénétration et la propagation du virus et avoir un rôle prophylactique sur l'infection COVID19 et en particulier chez les soignants qui sont à risque élevé d'infection.

Objectif principal : Évaluer l'efficacité de la nicotine en patchs pendant 14 en termes de prévention de l'infection COVID-19 (symptomatique ou non) parmi **le personnel médical et non médical NON FUMEUR au contact de patients**

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583410?term=%C2%AB+NICOVID+PREV&cntry=FR&draw=2&rank=1>



Schéma d'administration :

Escalade de dose :

- Palier 1 : 3.5 mg/j (1/2 patch) pendant 3 jours (J1 à J3)
- Palier 2 : 7 mg/j (1 patch) pendant 6 jours (J4 à J9) ;
- Palier 3 : 10,5 mg/j (1,5 patchs simultanés) pendant 6 jours (J10 à J15) ;
- Palier 4 (Dose cible) : 14 mg/j (2 patchs simultanés) pendant 83 jours (J16 à J98)

1633 sujets inclus pour avoir 1330 sujets randomisés





Discover

About

How It Works

Membership

Sign Up Free

Log In



218367 views | 2 comments | 2707 downloads



Version History

Share



Altmetric Score



Tags

- Nicotine
- nicotinic receptor
- COVID-19
- Smoking
- SARS-CoV-2

Article Rating

2.00 | 2 Votes

Review Article

Article Apr 22, 2020

Qeios ID: FXGQSB.2

Open Access | CC BY | Cite

<https://doi.org/10.32388/FXGQSB.2>

A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications

Preprint v2

jean-pierre CHANGEUX, Zahir Amoura¹, Felix Rey^{2,1}, Makoto Miyara¹

Author(s) details

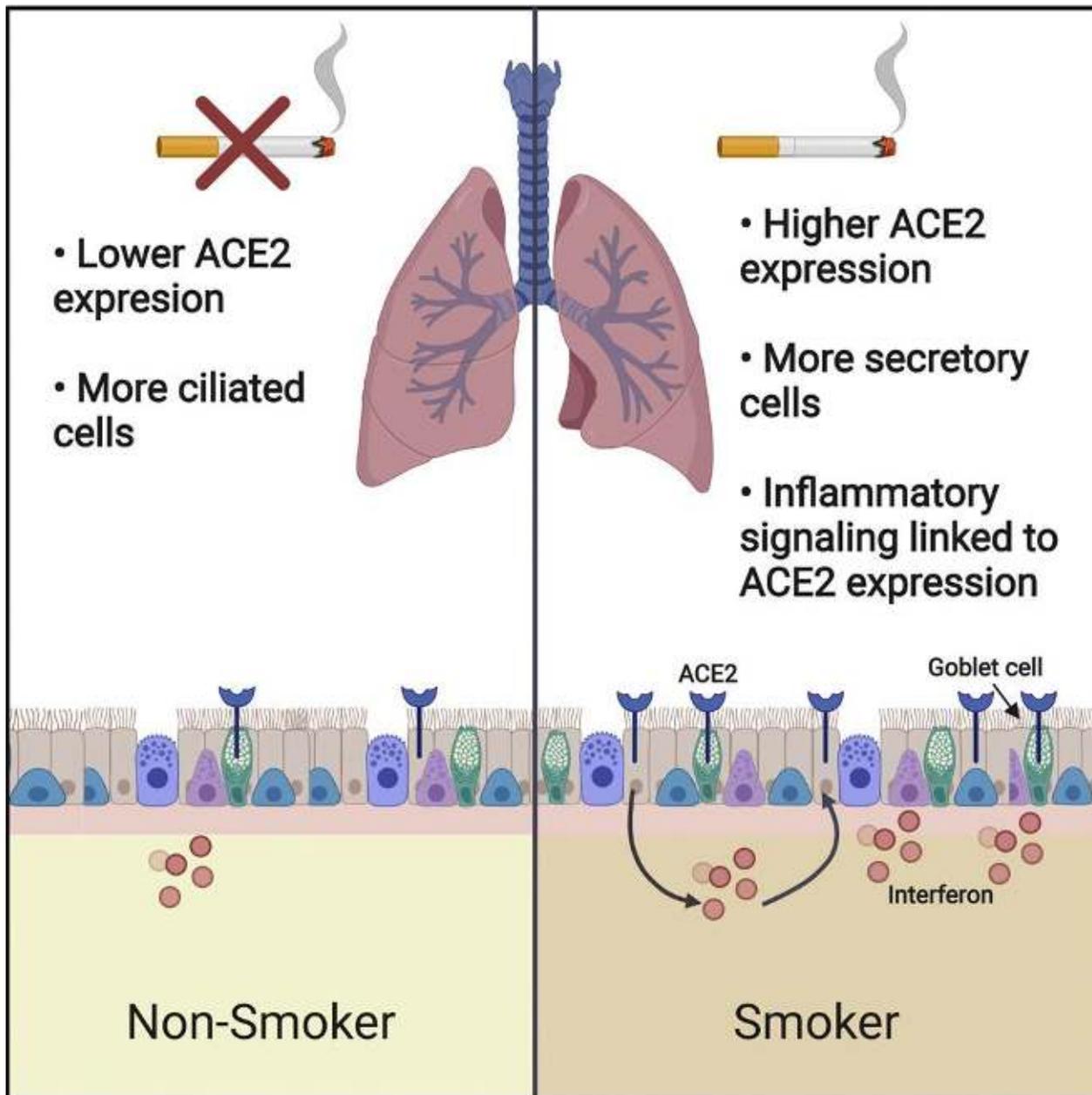


Mechanisms engaged in Covid-19 as nAChR disease might be **tentatively** suggested. There is structural evidence supporting the hypothesis that **SARS-CoV-2 virus is a nicotinic agent**.

Nicotine may be suggested as a potential preventive agent against Covid-19 infection. Both the epidemiological/clinical evidence and the in silico findings may suggest that **Covid-19 infection is a nAChR disease** that could be prevented and may be controlled by nicotine. Nicotine would then sterically or allosterically **compete with the SARS-CoV-2 binding to the nAChR**. **This legitimates the use of nicotine as a protective agent against SARS-CoV-2 infection** and the subsequent deficits it causes in the CNS. Thus, in order to prevent the infection and the retro-propagation of the virus through the CNS, we plan a therapeutic assay against Covid-19 with nicotine (and other nicotinic agents) patches or other delivery methods (like sniffing/chewing) in hospitalized patients and in the general population

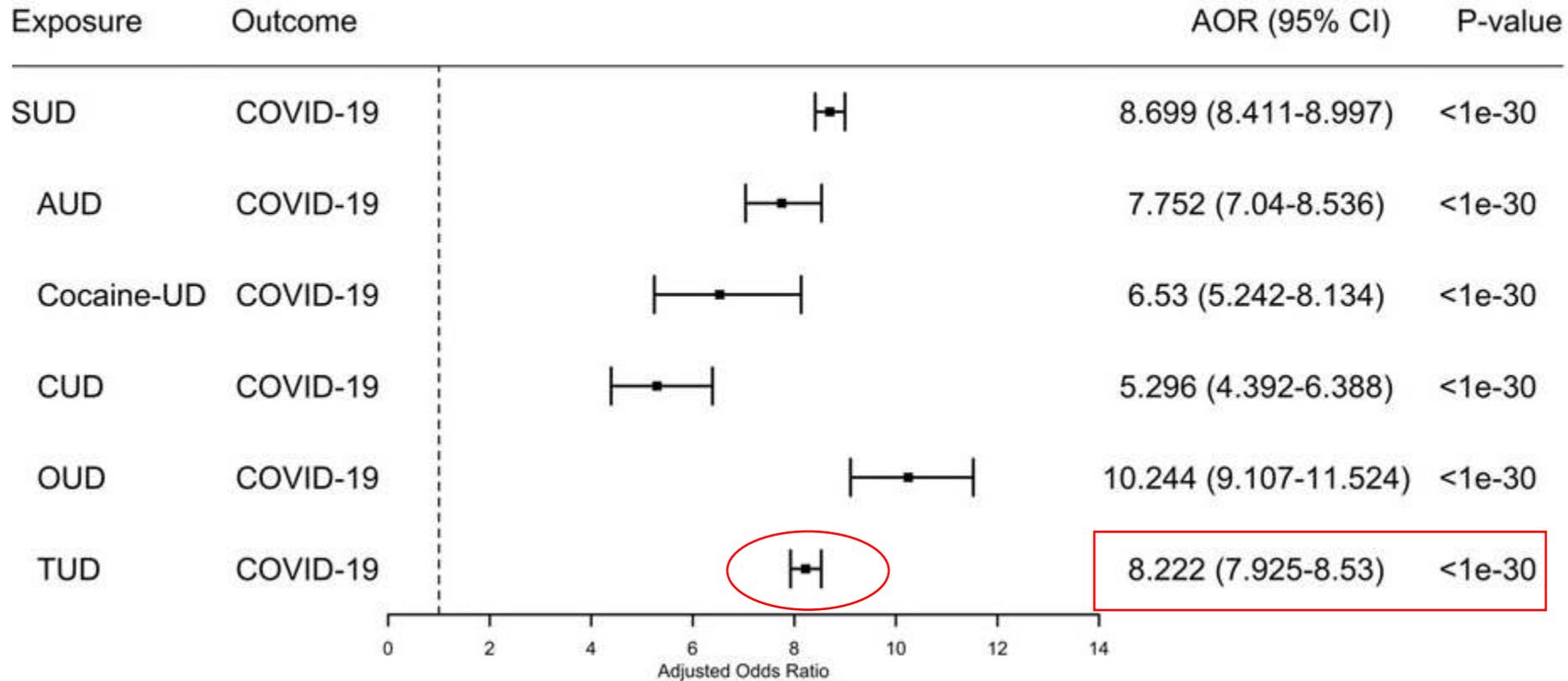
Hypothèse: la nicotine est antiinflammatoire et réduit la «orage cytokine »





- ACE2 des poumons: pas d'effet âge, sexe mais fumeurs: **upregulation**
- ACE2 exprimé dans plusieurs cellules pulmonaires, y compris cellules sécrétoires
- **Tabagisme chronique (tabac fumé) déclenche l'expansion des ACE2 dans plusieurs cellules pulmonaires y compris sécrétoires**
- ACE2 est aussi "uprégulé" par les infections virales et par l'interféron.



A**Risk associations between recent SUD diagnosis and COVID-19****N=73 099 850 dont
COVID-19:12 030****TUD: tobacco use disorder**

SUD: substance use disorder

**Risque 8,22 fois plus élevé que chez
les non-fumeurs.**

Wang QQ et al. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Molecular Psychiatry*
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00880-7>



OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.

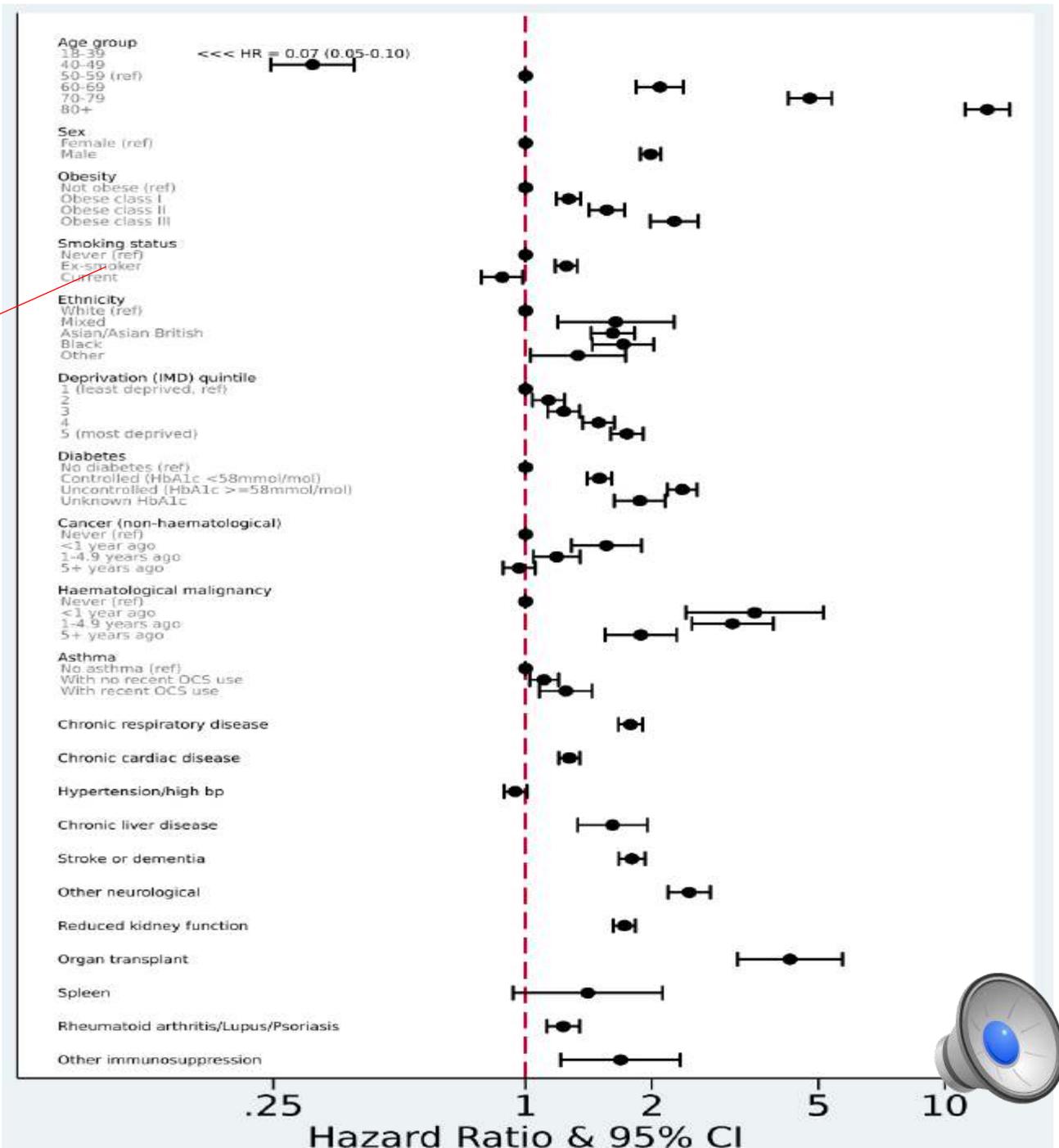
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.20092999v1>

5683 décès COVID-19

Smoking	Adj. age, sexe	Adj. pour tout
Never	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Ex-smoker	1.80 (1.70-1.90)	1.25 (1.18-1.33)
Current	1.25 (1.12-1.40)	0.88 (0.79-0.99)

Mortalité plus élevée chez les ex-fumeurs:

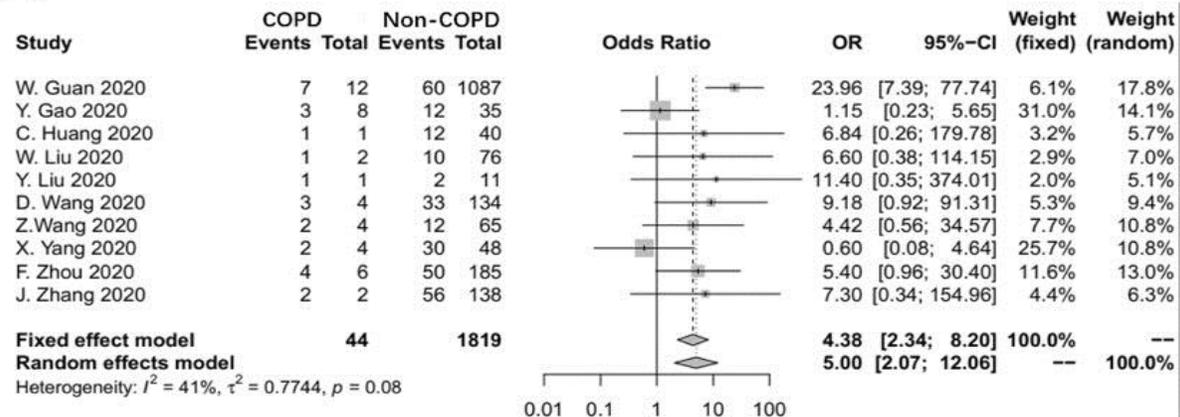
- Risque résiduel?
- et peut-être chez les fumeurs MAIS: déclaration 'je fume' biaisée



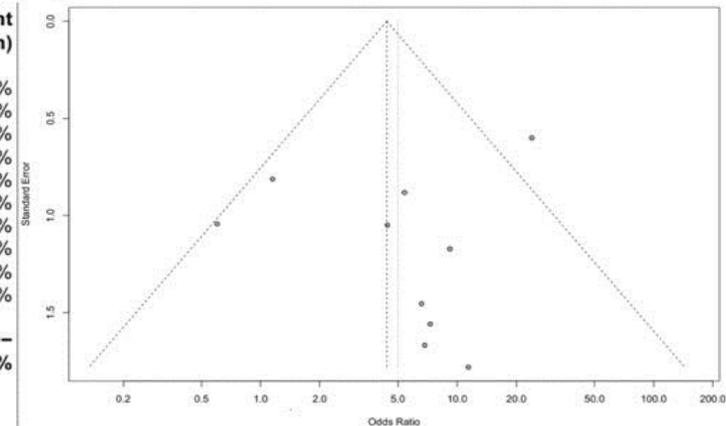
The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis

Zhao et al. Journal of Medical Virology, First published: 15 April 2020, DOI: (10.1002/jmv.25889)

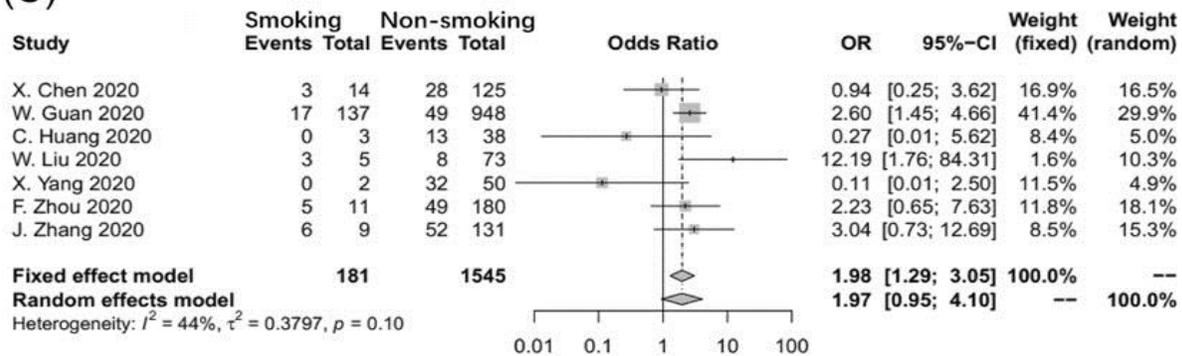
(A)



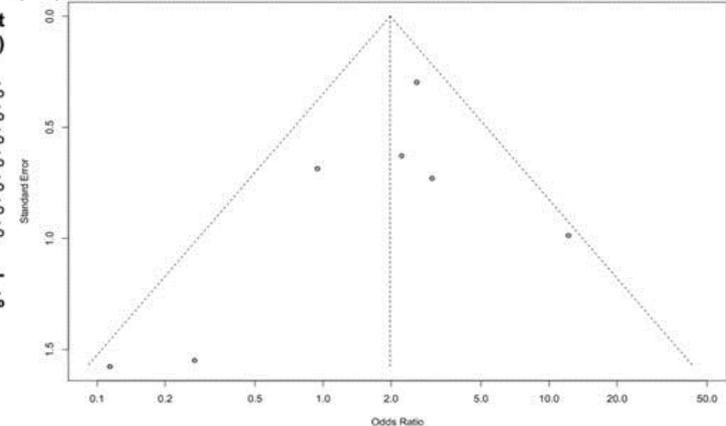
(B)



(C)



(D)



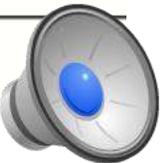
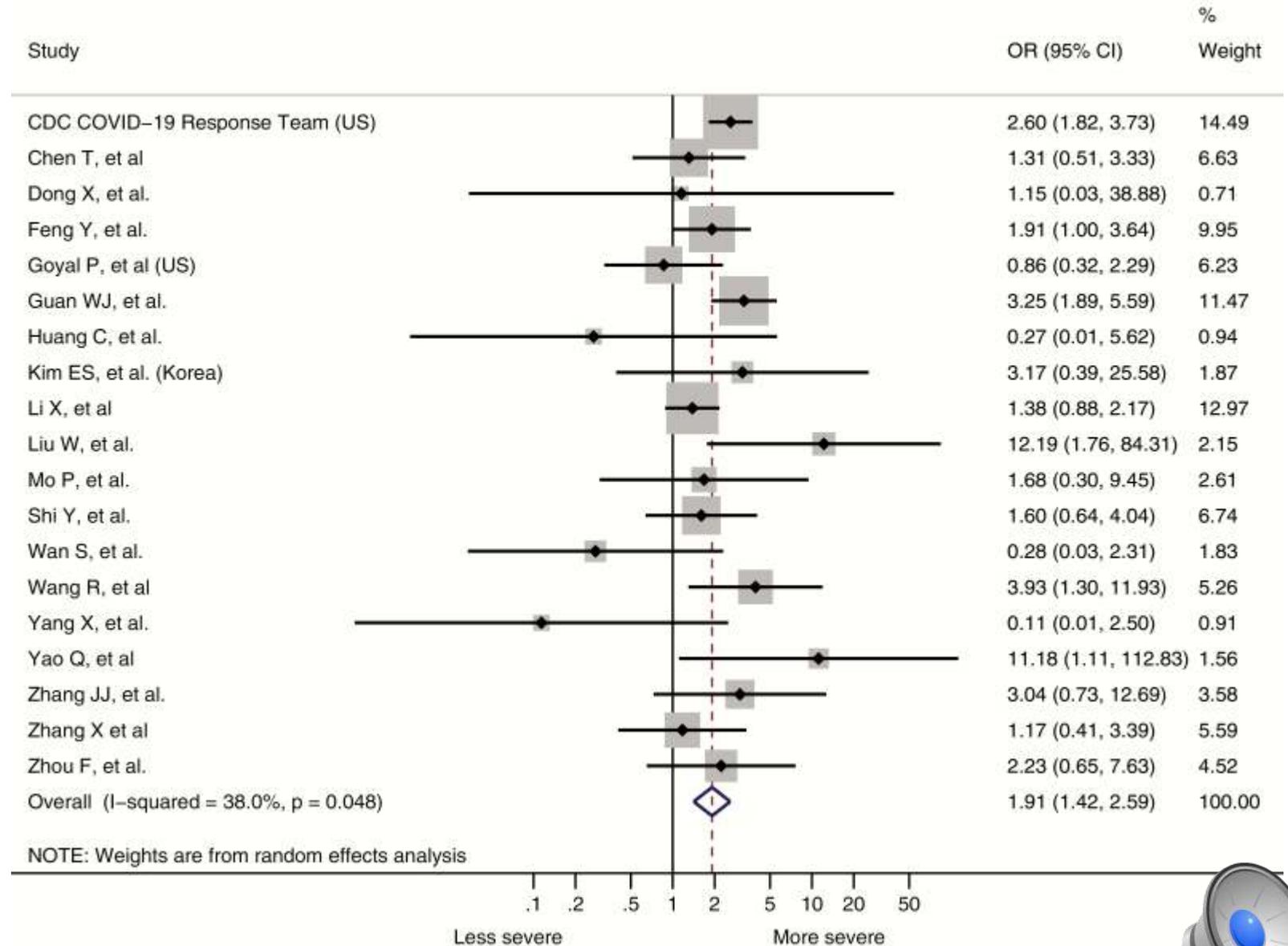
BPCO ou tabagisme – cas plus graves



Smoking and COVID-19 Disease Progression

Patanavanich & Glantz. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020 May 11 : ntaa082. Published online 2020 May 11. doi: 10.1093/ntr/ntaa082

Progression vers une forme plus grave est 2 fois plus probable si fumeur.



Reddy et al. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. J Med Virology. Sept. 2020. DOI: 10.1002/jmv.26389

Qualité du papier+++

47 études, 32 849 COVID-19 patients hospitalisés; rapportent fumer actuellement N= 1501; avoir fumé N= 5676

Fumeurs actuels

- COVID-19 grave (risk ratio [RR]: **1.80**; 95% confidence interval : 1.14-2.85; P = 0.012)
- COVID-19 grave ou critique (RR: **1.98**; CI: 1.16-3.38; P = 0.012).

Antécédents de tabagisme

- COVID-19 grave (RR: **1.31**; CI: 1.12-1.54; P=0.001),
- COVID-19 grave ou critique (RR: **1.35**; CI: 1.19-1.53; P < 0.0001),
- Mortalité à l'hôpital (RR: **1.26**; CI: 1.20-1.32; P < 0.0001),
- progression de COVID-19 (RR: **2.18**; CI: 1.06-4.49; P = 0.035),
- Besoin d'intubation (ventilation mécanique) (RR: **1.20**; CI: 1.01-1.42; P = 0.043).



Positivité du test virologique SARS-CoV-2



Rentsch et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.09.20059964v1>

« Smoking, COPD, and alcohol use disorder were associated with lower probability of a positive test. »

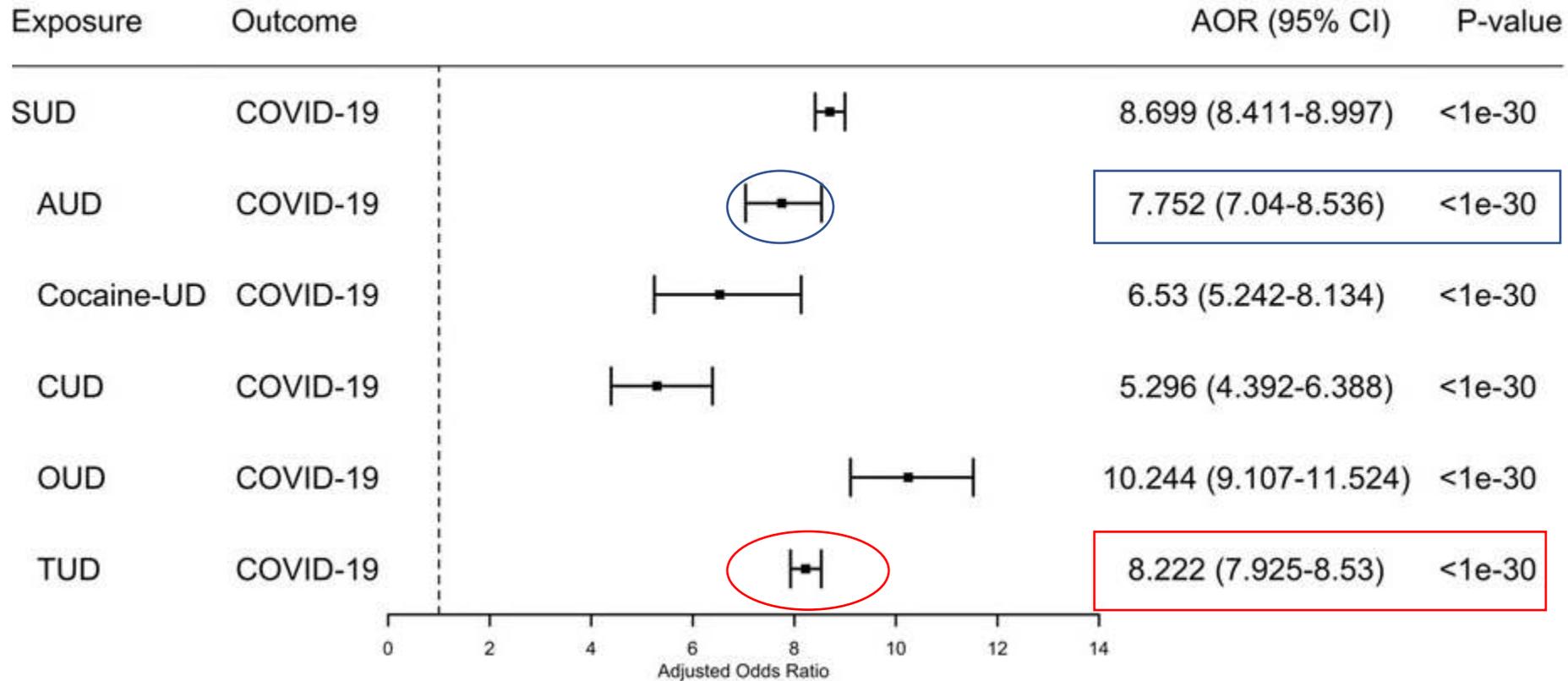
RT-PCR positivité moins fréquente
Si
-alcool+
-smoking+

Spécificité « smoking » ou spécificité « substance use disorder »?

Table 2. Crude and adjusted associations with testing positive for Covid-19 as of March 30, 2020

	Positive Covid-19 test (n=585/3789)		
	Univariable OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)	Conditional OR ^a (95% CI)
Model details			
C-statistic	-	0.806	n/a
Demographics			
Age, per 5-year increase	1.04 (0.97-1.12)	1.05 (0.96-1.15)	1.02 (0.91-1.15)
Sex, male vs. female	2.49 (1.67-3.73)	3.17 (2.03-4.94)	3.85 (2.20-6.74)
Race/ethnicity, black vs. other	4.66 (3.88-5.60)	4.68 (3.79-5.78)	2.56 (1.89-3.46)
Residence type, urban vs. rural	2.46 (1.84-3.28)	1.60 (1.17-2.20)	1.04 (0.64-1.68)
Baseline comorbidity			
Chronic kidney disease, yes vs. no	1.43 (1.14-1.80)	1.00 (0.76-1.33)	0.92 (0.64-1.31)
Chronic obstructive pulmonary disease, yes vs. no	0.46 (0.37-0.59)	0.67 (0.50-0.88)	0.77 (0.54-1.09)
Diabetes mellitus, yes vs. no	1.39 (1.16-1.66)	1.01 (0.80-1.26)	0.89 (0.67-1.19)
Hypertension, yes vs.no	1.49 (1.23-1.81)	1.23 (0.95-1.60)	1.40 (1.00-1.96)
Substance use			
Alcohol use disorder, yes vs. no	0.51 (0.37-0.69)	0.58 (0.41-0.83)	0.52 (0.34-0.82)
Current smoking, yes vs. no	0.43 (0.35-0.52)	0.45 (0.35-0.57)	0.45 (0.34-0.61)
Medication history in year prior to test date			
Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, yes vs. no	1.17 (0.98-1.39)	0.98 (0.78-1.23)	0.93 (0.69-1.24)
Nonsteroidal anti-inflammatory drug, yes vs. no	1.15 (0.95-1.39)	1.27 (1.02-1.58)	1.16 (0.87-1.54)



A**Risk associations between recent SUD diagnosis and COVID-19****N=73 099 850 dont
COVID-19:12 030****TUD: tobacco use disorder**

SUD: substance use disorder

**Risque 7,75 fois plus élevé que chez
ceux sans trouble d'usage d'alcool.**

Wang QQ et al. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Molecular Psychiatry*
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00880-7>



A noter: les associations habituelles ne sont pas significatives

Porte-avions CdG

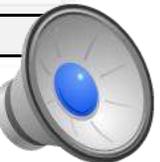
Investigation de l'épidémie de COVID-19

au sein du Groupe Aéronaval

21 janvier – 13 avril 2020

Tableau 7 : Données sociodémographiques dans la population d'étude selon le statut vis-à-vis de la maladie COVID-19 (n=1556¹)

Caractéristiques	Malades		Non malades		P valeur
	n	%	n	%	
Sexe					0,22
Féminin	128	12,0	71	14,4	
Masculin	936	88,0	421	85,6	
Classe d'âge					0,24
18-25	335	31,5	165	33,5	
26-35	441	41,5	197	40,0	
36-45	192	18,1	99	20,1	
46-60	95	8,9	31	6,3	
Tabagisme actif					<0,001
Non	721	67,9	271	55,1	
Oui	341	32,1	221	44,9	
IMC ≥ 25					0,20
Non	633	60,2	312	63,8	
Oui	418	39,8	177	36,2	
Groupe sanguin					0,56
A	355	41,4	152	39,0	
AB	38	4,4	13	3,3	
B	87	10,1	46	11,8	
O	378	44,1	179	45,9	
Total¹	1064	100,0	492	100,0	



Hypothèses d'interprétation

- Fumée: réduit la charge virale nasopharyngée – sensibilité RT-PCR réduite (faux négatifs?)
- Fumeurs plus probablement testés – symptômes comme toux – donc plus de probabilité de résultats négatifs
- Nicotine peut down réguler les récepteurs ACE2 – mais la majorité des données montre qu'il s'agit d'une up-régulation
- *MAIS – la probabilité des biais de sélection est très élevée.*



Cigarette électronique-COVID-19 chez les jeunes (13-24 ans), N=4351, enquête en ligne

	Utilisation		Utilisation les 30 derniers jours	
	PCR positivité	COVID-19 diagnostiquée	PCR positivité	COVID-19 diagnostiquée
Cigarettes seulement	3.94 (1.43-10.86)	2.32 (0.34-15.86)	1.16 (0.64-2.12)	1.53 (0.29-8.14)
CE seulement	3.25 (1.77-5.94)	5.05 (1.82-13.96)	2.55 (1.33-4.87)	1.91 (0.77-4.73)
Double usage	3.58 (1.96-6.54)	6.97 (1.98-24.55)	9.16 (5.43-15.47)	6.84 (2.40-19.55)

Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Aug 1]. J Adolesc Health. 2020;S1054-139X(20)30399-2. doi:10.1016/j.jadohealth.2020.07.002





LE HCSP

AVIS ET RAPPORTS

LA REVUE ADSP

S'abonner à la lettre du HCSP



Que recherchez-vous : Chercher

Spécial Coronavirus

accueil / avis et rapports / Avis relatif au lien entre le tabagisme et la Covid-19

Avis relatif au lien entre le tabagisme et la Covid-19

Dans le contexte de résultats de différentes études fortement médiatisés, le HCSP s'est auto-saisi dans l'objectif de déterminer si les données épidémiologiques permettent de mettre en évidence une relation entre le statut tabagique et le risque de développer une infection symptomatique à Covid-19 et son évolution.

Le HCSP s'est appuyé sur une revue de la littérature, des échanges avec des chercheurs ayant conduit des études portant sur le sujet, ainsi que la réalisation d'une analyse ad hoc des données issues de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Ces éléments permettent de confirmer que le tabagisme est un facteur de gravité et d'évolution péjorative dans le Covid-19, ce qui est cohérent avec ce qui a été observé pour d'autres infections respiratoires.

Les autres résultats concernant le moindre risque de développer une infection sont fragiles et peuvent s'expliquer en particulier par le fait que de nombreux fumeurs aient été classés comme non-fumeurs du fait de la mauvaise qualité de cette information dans la plupart des recueils de données.

Au vu des éléments disponibles à ce jour, le HCSP recommande :

- d'informer clairement qu'il n'y a pas d'argument pour présenter le tabac comme protecteur vis à vis de l'infection par SARS-CoV-2 à ce jour,
- de poursuivre la recherche sur les liens entre tabac et Covid-19,
- de maintenir et renforcer les dispositifs de lutte contre le tabac qui représente une des principales causes de morbi-mortalité en France.

Avis PDF (300 ko)

Date du document : 09/05/2020

Date de mise en ligne : 12/05/2020

Groupe de travail

Autres documents portant sur

Maladies chroniques

Maladies transmissibles Prévention

Coronavirus Covid-19

Facteur risque Fumeur Infection

Nicotine SARS-CoV-2 Tabac

Tabagisme

Partager



14

Avis et rapports

Le point sur le coronavirus
English synthesis

Revue adsp

Dernier numéro paru
Tous les numéros
S'abonner à la revue adsp (lien)

HCSP

Présentation
Collège
CS Maladies infectieuses et maladies émergentes

Archives

La santé en France
Haut Comité de la santé publique (1992-2004)

Le site hcsp.fr

[Se connecter]
Contacter le HCSP
Mentions légales



Conclusions

1. Fumeurs actuels, ex-fumeurs (durée d'abstinence courte):

- COVID-19 plus grave, mortalité plus élevée

2. Risque d'attraper COVID-19

RT-PCR positivité semble plus faibles parmi les fumeurs versus non-fumeurs

MAIS

1. La très grande majorité des données actuelles sur COVID-19 est sujette à des biais de sélection du fait que ce sont les études observationnelles,

rétrospectives ou transversales. (Griffith et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090506>)

2. Parmi les fumeurs le risque d'avoir COVID-19 est 8 fois plus élevé (Wang et al.2020)



