

- **Même après 60 ans, l'arrêt du tabac est bénéfique pour le risque cardiovasculaire.**

Mons U et al. BMJ. 2015 Apr 20;350:h1551.

Article en libre accès: <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h1551.long>

L'incidence des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge, et la plupart des événements interviennent chez les personnes d'âge mûr. Cependant, bien que le tabagisme soit l'un des facteurs modifiables les plus importants, peu d'études prospectives se sont intéressées spécifiquement au tabagisme et à l'arrêt du tabac. Afin d'évaluer l'impact du tabagisme et de l'arrêt du tabac sur la mortalité cardiovasculaire, les événements coronaires aigus et les AVC chez les personnes âgées de 60 ans et plus, les auteurs ont réalisé une méta-analyse en utilisant les données individuelles des participants de cohortes du monde entier (23 pays représentés) rassemblées dans le projet CHANCES (<http://www.chancesfp7.eu/>) qui réunit les données de cohortes européennes et Nord-américaines. Les données ont été harmonisées, puis analysées séparément par des modèles de régression de Cox, et enfin regroupées pour la méta-analyse.

En dehors des données de mortalité, obtenus par les certificats de décès, les événements coronaires aigus (infarctus, angine de poitrine instable) et les AVC (fatals ou non) n'ont été retenus que chez les personnes ne présentant pas d'antécédents avant d'être inclus dans l'étude, et ont été vérifiés dans les dossiers médicaux ou en contactant le médecin ou l'hôpital. Cinq des cohortes ne contenaient pas de données sur les événements non fatals. Les personnes ont été classées en fonction de leur statut tabagique à l'entrée dans la cohorte correspondante. Les fumeurs actuels étaient ceux qui fumaient régulièrement ou quotidiennement, et les non-fumeurs étaient définis comme n'ayant jamais fumé régulièrement, ou n'ayant jamais fumé plus de 100 cigarettes dans leur vie. L'intensité du tabagisme était évaluée par le nombre de cigarettes fumées quotidiennement (<10 cig/j ; 10-19 cig/j ou ≥ 20 cig/j). Pour les ex-fumeurs, la durée écoulée depuis l'arrêt était catégorisée en <5 ans, 5-9 ans, 10-19 ans ou ≥ 20 ans. Les variables confondantes prises en compte étaient le sexe, l'âge, le niveau d'éducation (faible, moyen ou élevé, selon le niveau d'études atteint), la consommation d'alcool, l'IMC, l'activité physique, les antécédents de diabète, le cholestérol total, et la pression artérielle systolique.

Au total, 503 905 participants âgés de 60 ans et plus ont été inclus dans cette étude, et 37 952 décès par maladie cardiovasculaire ont été constatés. L'une des cohortes, américaine (NIH-AARP), a contribué à la majorité des données (366 919 participants, et 25 769 décès). La durée moyenne de suivi dans ces cohortes a été entre 8 et 13 ans avec une exception, la cohorte SHARE avec seulement un recul de 1,6 ans. Seulement 13,4% (67 639) des participants de ces cohortes avaient 70 ans ou plus, mais ont représenté 22,8% (8638) des décès. Deux cohortes ne comportaient soit que des hommes, soit que des femmes, mais sur l'ensemble de l'échantillon ayant servi à la méta-analyse, les femmes représentaient 44% (221 678) des participants. Sur l'ensemble, 40,2% (190 688) des participants étaient non-fumeurs, 47,4% (225 158) étaient des ex-fumeurs, et 12,4% (58 737) étaient des fumeurs actuels.

La méta-analyse de l'association entre le tabagisme et la mortalité cardiovasculaire a montré un risque (Hazard Ratio, HR) pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs de HR=2,07 (IC 95% 1,82-2,36), et un risque HR=1,37 (1,25-1,49) pour les ex-fumeurs par rapport aux non-fumeurs. La diminution d'espérance de vie correspondante (risk advancement period) était de 5,5 (4,25-6,75) ans pour les fumeurs et de 2,16 (1,38-2,39) ans

pour les ex-fumeurs, par rapport aux non-fumeurs. L'excès de risque chez les fumeurs était proportionnel à la consommation de cigarettes, le risque le plus élevé (HR=2,63 ; 2,28-3,04) et la diminution la plus importante d'espérance de vie (6,9 ans ; 5,59-8,20) a été observée chez les fumeurs de ≥ 20 cig/j, et l'accroissement de risque par tranche de 10 cig/j représentait un HR=1,4 (1,33-1,47 ; $p < 0,001$).

L'association entre le tabagisme et les événements coronaires aigus et les AVC a montré des résultats similaires, mais moins marqués que pour la mortalité. Pour les événements coronaires aigus le risque pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs était de HR=1,98 (1,75-2,25), et celui des non-fumeurs de HR=1,18 (1,06-1,32). Pour les AVC, les risques respectifs étaient de HR=1,58 (1,40-1,78) et HR=1,17 (1,07-1,26). De même, l'accroissement de risque par tranche de 10 cig/j était de HR=1,36 (1,28-1,45 ; $p < 0,001$) pour les événements coronaires aigus, et de HR=1,25 (1,19-1,31 ; $p < 0,001$) pour les AVC.

Les résultats en fonction du sexe et de l'âge des participants lors de l'inclusion sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Table 2 | Cardiovascular deaths, acute coronary events, and stroke events summary estimates (random effects model) of hazard ratios (HR) for current smoking status, from sex and age stratified analyses

Population	Smoking status	Cardiovascular deaths		Acute coronary events		Stroke events	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Men	Never smokers	1.00		1.00		1.00	
	Former smokers	1.33	1.20 to 1.48	1.18	1.00 to 1.38	1.08	0.97 to 1.21
	Current smokers	1.95	1.69 to 2.25	1.80	1.51 to 2.15	1.44	1.23 to 1.68
Women	Never smokers	1.00		1.00		1.00	
	Former smokers	1.40	1.25 to 1.57	1.24	1.07 to 1.41	1.20	1.06 to 1.36
	Current smokers	2.22	1.86 to 2.65	2.26	1.98 to 2.59	1.78	1.46 to 2.17
Age 60–69	Never smokers	1.00		1.00		1.00	
	Former smokers	1.57	1.43 to 1.72	1.25	1.10 to 1.43	1.22	1.10 to 1.35
	Current smokers	2.45	2.22 to 2.69	2.02	1.78 to 2.28	1.68	1.46 to 1.94
Age 70+	Never smokers	1.00		1.00		1.00	
	Former smokers	1.21	1.08 to 1.36	1.12	0.95 to 1.32	1.10	0.95 to 1.28
	Current smokers	1.70	1.42 to 2.04	1.88	1.41 to 2.52	1.49	1.22 to 1.82

Pour les ex-fumeurs, le risque diminue en fonction de la durée d'abstinence, comme le montre le graphique ci-dessous (à gauche). Le risque n'est pas significativement diminué chez les ex-fumeurs ayant arrêté moins de 5 ans auparavant, mais il devient significatif à partir de 5 ans d'abstinence. La partie droite du graphique montre le nombre d'années de vie récupérées par rapport aux fumeurs grâce à l'arrêt.

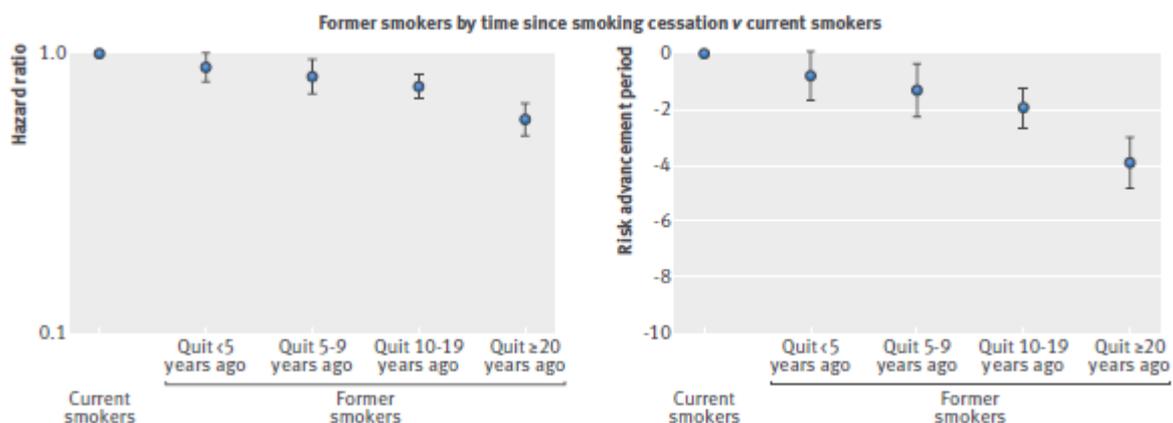


Fig 3 | Cardiovascular mortality summary estimates (random effects model) of hazard ratios and risk advancement periods for categories of cigarette consumption and time since smoking cessation

Les analyses en fonction du sexe et de l'âge sont présentées dans le graphique ci-dessous. Elles montrent, comme dans le tableau ci-dessus que les femmes ont un léger excès de risque par rapport aux hommes, même chez celles qui arrêtent de fumer. En ce qui concerne l'âge, elles montrent que même chez les personnes de 70 ans et plus, il

y a toujours un bénéfice à l'arrêt.

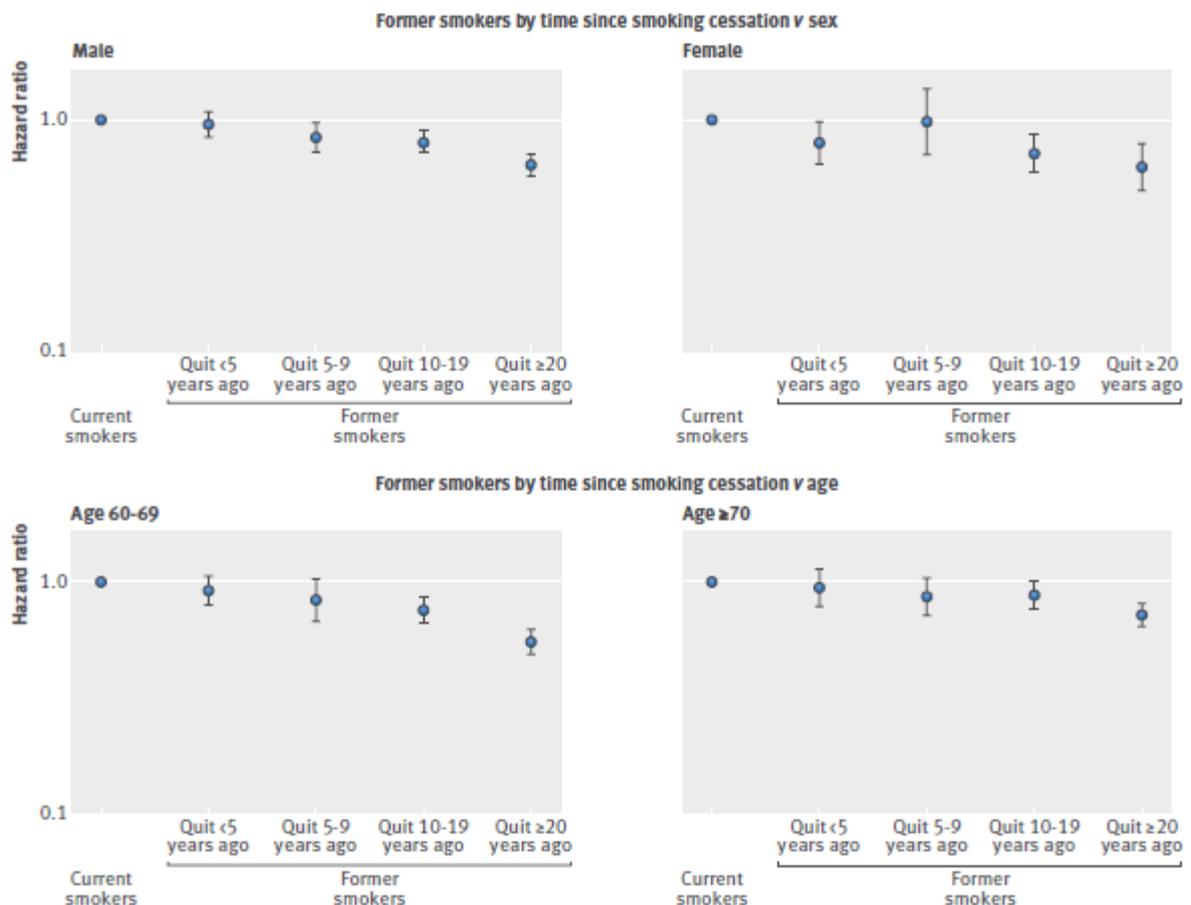


Fig 4 | Cardiovascular mortality summary estimates (random effects model) of hazard ratios for categories of time since smoking cessation by sex and age

Les résultats sont similaires pour les événements coronaires aigus et les AVC (voir la Fig 5 de l'article, en accès libre).

Les auteurs concluent que ces résultats confirment le rôle prépondérant du tabagisme sur les maladies et la mortalité cardiovasculaires chez les personnes âgées, et que même dans cette population, même à 70 ans et plus, l'arrêt du tabac est bénéfique. Ils insistent sur le fait que compte tenu de la démographie et du vieillissement des populations, les programmes d'interventions d'aide à l'arrêt doivent aussi prendre en compte les populations les plus âgées afin de réduire les méfaits du tabagisme.

- **Le menthol augmente la désensibilisation des récepteurs nicotiques $\alpha 3\beta 4$.**

Ton HT et al. *Mol Pharmacol.* 2015 May 11. pii: mol.115.098285. [Epub ahead of print]

Article en libre accès: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/early/2015/05/11/mol.115.098285.long>

La majorité des cigarettes contiennent du menthol comme additif, mais à très faible dose (0,03%), alors que les cigarettes mentholées en contiennent entre 0,1 et 0,45%. Le menthol, qui fait partie de la famille des terpènes, agit directement sur des terminaisons nerveuses thermosensibles pulmonaires (contenant des canaux ioniques, TRPM8, activés par le menthol) en produisant une sensation de fraîcheur, et qui a *in fine* un effet analgésiant (supprimant le réflexe de toux par exemple). Cet effet analgésiant, anti-irritant, est accentué par l'effet du menthol sur les canaux ioniques TRPA1, impliqués dans la nociception. La nicotine elle-même a un effet irritant pulmonaire et glossopharyngien (jouant un rôle important tant chez le fumeur que chez le vapoteur en provoquant le fameux « throat hit ») en activant certains récepteurs cholinergiques nicotiques (nAChR) localisés sur des neurones sensoriels. Le menthol pourrait ainsi réduire l'irritation provoquée par la nicotine et rendre la fumée plus facile à inhaler (jouant ainsi un rôle important dans l'initiation tabagique). Il a récemment été montré que le menthol agirait sur les récepteurs de type $\alpha 4\beta 2$ et $\alpha 7$ (Hans et al. 2012, Ashoor et al. 2013),

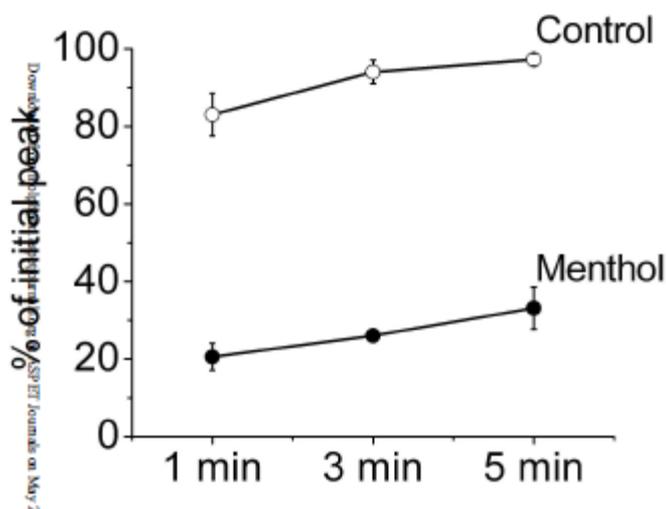
des récepteurs exprimés principalement dans le cerveau, et provoquerait une inhibition de ces récepteurs, et pourrait ainsi jouer un rôle dans la dépendance tabagique.

Les récepteurs nicotiques $\alpha 3\beta 4$ sont principalement présents dans les terminaisons nerveuses sensorielles, et le menthol pourrait donc jouer un rôle pour faciliter l'inhalation de la fumée de tabac.

Les auteurs ont donc étudié l'effet du menthol sur l'activité des récepteurs $\alpha 3\beta 4$ en culture par des techniques d'électrophysiologie. Ils ont en premier lieu étudié le flux de calcium (Ca^{2+}) déclenché par une application d'acétylcholine (ACh, 30 μM) toutes les 5 minutes. Lors d'une co-application de 100 μM de menthol, le flux de Ca^{2+} a été réduit de 47%. Ils ont ensuite examiné l'aspect fonctionnel du récepteur par le rubidium radioactif ($^{86}\text{Rb}^+$) lors d'une stimulation par la nicotine. L'application de menthol a inhibé l'efflux de $^{86}\text{Rb}^+$ induit par la nicotine de façon dépendante de la concentration de menthol, avec une IC_{50} (inhibition de 50%) de $100 \pm 8 \mu\text{M}$. La pré-incubation pendant 10 min avec du menthol a réduit faiblement l' IC_{50} ($69 \pm 8 \mu\text{M}$). Afin de déterminer si le menthol agit au niveau du site récepteur pour la nicotine, un test à l'épipatidine marquée ($[^3\text{H}]\text{-EB}$) a montré que le menthol n'agissait pas de façon compétitive (ineffectif jusqu'à la concentration de 1 mM) sur le site récepteur, ce qui indique que son action ne se fait pas au niveau du site récepteur pour la nicotine.

Dans un second temps, les auteurs ont étudié l'effet du menthol sur la désensibilisation du récepteur $\alpha 3\beta 4$. Pour cela ils ont utilisé la méthode du voltage-clamp (maintien de la membrane à voltage constant pour étudier le courant associé à l'activation du récepteur). L'application de 30 ou 100 μM d'ACh a évoqué une réponse, mais avec très peu de désensibilisation. La co-application de menthol à 100 μM (en plus de l'ACh), a à la fois accéléré et augmenté la désensibilisation. L'effet étant supprimé 60 s après que l'on ait retiré le menthol. De plus l'application de menthol seul (1-1000 μM) n'a pas eu d'effet, montrant là aussi que l'effet ne passe pas par un effet direct sur le site récepteur.

Enfin, l'effet du menthol est dépendant de la concentration d'ACh présente. En présence de menthol (300 μM), une faible concentration d'ACh (3 μM) n'a pratiquement pas eu d'effet sur la désensibilisation, mais à 30 et 300 μM d'ACh la désensibilisation a été augmentée respectivement de 25% et 74%. Enfin, les dernières expériences ont permis d'une part de montrer que le menthol n'agit pas comme un bloqueur de canal, mais réduit considérablement le temps d'ouverture du canal (de $32,4 \pm 6,4 \text{ ms}$ à $5,7 \pm 1,1 \text{ ms}$) du récepteur nicotinique, mais que d'autre part la présence de menthol retarde la resensibilisation du récepteur (voir figure ci-dessous).



Les effets du menthol au niveau cérébral et de son rôle dans la dépendance restent à démontrer, mais les auteurs font quelques hypothèses dans leur discussion. Selon eux, la présence de menthol pourrait retarder la resensibilisation des récepteurs en stabilisant le récepteur dans sa forme désensibilisée. Ceci pourrait faciliter la désensibilisation des récepteurs lors de la présence d'ACh ou de faibles doses de nicotine, qui ont un faible effet sur la désensibilisation. Des modulateurs allostériques (des substances qui agissent en dehors du site récepteur, mais influence son fonctionnement) des récepteurs nAChR ont déjà été trouvés (certains ions métalliques, les hormones stéroïdiennes, et certaines substances synthétiques), et le menthol semble aussi agir de cette manière sur les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ et $\alpha 7$. Par contre le point intéressant de cette étude est que les récepteurs $\alpha 3\beta 4$ sont les plus lents à se désensibiliser et les plus rapides à se resensibiliser. Ce sont eux qui sont présents dans les innervations de la bouche, de la gorge et des poumons. En réduisant l'irritation provoquée par la nicotine, le menthol pourrait ainsi permettre au fumeur d'inhaler plus profondément et plus longtemps, et donc d'obtenir une

meilleure absorption de la nicotine. Au niveau cérébral, la désensibilisation des récepteurs $\alpha 3\beta 4$ pourrait aussi atténuer les effets du manque de nicotine. Une autre hypothèse concernant la dépendance serait que le fumeur recherche à désensibiliser ses récepteurs nicotiques « hyperactifs » qui sont aussi de plus en plus nombreux (up-regulation). Ainsi, en présence de menthol, une moins grande concentration de nicotine serait nécessaire pour désensibiliser les récepteurs et atténuer les symptômes de manque. Bien que les concentrations de menthol dans le cerveau des fumeurs ne soient pas connues, une étude a montré chez la souris qu'une injection intrapéritonéale suffisait à obtenir des concentrations élevées dans le cerveau en 5 min, et que le menthol était toujours mesurable 60 min après l'injection. L'interdiction du menthol dans les cigarettes (programmée dans la Directive tabac, mais repoussée à plusieurs années!) pourrait donc rendre les cigarettes moins addictives.

- **Comparaison de la validité du FTCD et de la CDS-5 évaluant la dépendance, pour prédire les barrières à l'arrêt du tabac chez la femme enceinte.**

Berlin I et al. Nicotine & Tob Res. 2015 May 19; [Epub ahead of print]
<http://ntr.oxfordjournals.org/content/early/2015/05/19/ntr.ntv108.abstract>

Compte tenu de l'importance de l'arrêt du tabac chez les femmes enceintes, il est important d'avoir une bonne mesure de la dépendance qui puisse aussi servir de facteur prédictif de l'abstinence. Les deux instruments les plus utilisés sont le Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD, connu précédemment comme le FTND) et la Cigarette Dependence Scale (CDS à 5 ou 12 questions). La CDS-5 est moins précise que la CDS-12, mais plus proche en termes de nombre d'items du FTCD (6 questions).

Afin de déterminer lequel de ces deux questionnaires est le plus adapté chez les femmes enceintes, les auteurs ont analysé les données obtenues lors de l'essai clinique SNIPP auquel certains d'entre vous ont participé (voir la Lettre n°50 d'avril 2014). Au total, 476 femmes enceintes fumeuses ont été incluses dans l'étude, mais 73 d'entre elles n'ont pas été randomisées pour diverses raisons (rétractation de consentement, critères d'exclusions, problèmes obstétriques etc...). Leurs données ont cependant été utilisées pour tester les propriétés psychométriques ainsi que la validité intrinsèque des questionnaires. Un total de 306 participantes avaient des données exploitables 2 semaines après l'arrêt programmé du tabac, et ont donc été incluses dans cette analyse. D'autres variables liées à la dépendance ont aussi été prise en compte comme la cotinine salivaire, le nombre de cigarettes fumées par jour, le nombre de tentatives d'arrêt antérieures, et l'âge du tabagisme régulier, ainsi qu'une mesure du craving (basé sur le FTCQ-12) et des symptômes de sevrage (basé sur la MNWS), et une mesure de CO à 2 semaine pour vérifier l'abstinence.

Les résultats montrent que les deux questionnaires (FTCD et CDS-5) étaient significativement corrélés au nombre de cigarettes fumées quotidiennement à l'inclusion, ainsi qu'au mesures de craving et de symptômes de sevrage, mais qu'aucun des deux n'était corrélé significativement au nombre de tentatives d'arrêt antérieures. Le FTCD était mieux corrélé au nombre de cigarettes fumées quotidiennement, et à l'âge du tabagisme régulier que la CDS-5, alors que la CDS-5 était mieux corrélée aux mesures de craving et de symptômes de sevrage que le FTCD (voir tableau ci-dessous).

Table 2. Correlation coefficients (Pearson's r) for other indicators of dependence with the Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD) and Cigarette Dependence Scale (CDS-5).

	FTCD	CDS-5
Cigarettes smoked per day ^a (CPD)	0.63	0.60
Age initiated regular smoking ^a	-0.15	-0.14
Previous quit attempts ^b	-0.05	-0.02
FTCQ-12 general craving score	0.38	0.43
MNWS total withdrawal score ^a	0.19	0.27

^a Square root-transformed to correct skewness. ^b Log-transformed to correct skewness. FTCQ-12 = 12-item French Tobacco Craving Questionnaire. MNWS = Minnesota Nicotine Withdrawal Scale. Values in bold are significant at $p < 0.003$.

Les deux questionnaires étaient corrélés de façon significative à la cotinine salivaire, avec une corrélation plus forte pour le FTCD que pour la CDS-5, mais dans l'analyse en régression multiple, seul le FTCD était corrélé

significativement avec la cotinine salivaire, ajustée sur le statut tabagique du partenaire (données disponibles pour 373/476 participantes, soit 74% d'entre elles) (voir tableau ci-dessous).

Table 3. Multiple regression summary with FTCD and CDS-5 predicting saliva cotinine adjusted for partner's smoking.

Model	B ^b	Standard error of B	Beta ^c	t (473)	P-level
Saliva cotinine (raw concentration) ^a					
Intercept	78.576	24.967		3.147	0.002
CDS-5	1.045	1.767	0.040	0.592	0.554
FTCD	12.118	2.537	0.322	4.777	0.000
Saliva cotinine (log transformed) ^a					
Intercept	1.82	0.0913		19.604	0.000
CDS-5	0.007	0.006	0.071	1.057	0.291
FTCD	.039	0.009	0.286	4.323	0.000

^a Dependent variable. ^b Parameter estimate (non-standardized coefficient). ^c Standardized coefficient.

Finalement, les régression logistiques pour la prédiction de l'abstinence à 2 semaines (en ajustant par le traitement reçu) n'ont pas permis de montrer que les questionnaires ou les autres mesures liées à la dépendance aient un quelconque caractère prédictif de l'abstinence à 2 semaines (de même que le traitement lui-même). Il faut tout de même noter que ces deux mesures de la dépendance à la cigarette sont prédictives de l'abstinence dans d'autres populations.

En résumé, comme dans d'autres populations, le FTCD et la CDS-5 sont fortement corrélés au nombre de cigarettes fumées par jour, ce qui n'est pas surprenant puisque les deux questionnaires utilisent cette mesure, qui représente une grande partie de leur variance, mais seul le FTCD était corrélé à la cotinine salivaire. Cependant, l'impossibilité de prédire l'abstinence à court-terme avec les deux questionnaires pose la question de l'intérêt de leur utilisation pour étudier les barrières à l'arrêt du tabac chez les femmes enceintes. D'autres approches et mesures sont nécessaires pour les identifier

- **L'efficacité de la cigarette électronique pour l'arrêt du tabac dépendrait du type utilisé et de la fréquence d'utilisation.**

Hitchman SC et al. *Nicotine Tob Res.* 2015 Apr 20;pii: ntv078. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896067>

Cette étude sur l'efficacité de la cigarette électronique pour l'arrêt du tabac est intéressante car il s'agit d'une étude longitudinale chez des fumeurs de la population générale en Grande Bretagne.

Cette étude a utilisé les participants d'un panel réalisé par Ipsos MORI. Les membres de ce panel ont reçu une invitation par courriel à participer à une enquête sur le tabagisme. Entre novembre et décembre 2012, 23785 personnes ont accepté l'invitation, et après une question spécifique sur leur statut tabagique, 25,9% (n=6165) étaient éligibles car ayant fumé au cours de l'année écoulée. Après application de quota, l'échantillon final était représentatif de la population générale. Sur les 6 165 personnes éligibles, 5 000 ont complété le questionnaire initial. L'enquête de suivi a eu lieu 1 an plus tard, en décembre 2013, avec un taux de réponse de 43,6% (n=2182). Les données analysées ont été réalisées sur un échantillon initial de 4064 fumeurs actuels, dont 43,3% (n=1759) ont répondu au suivi à 1 an. Après élimination de certains participants (utilisaient exclusivement un autre produit du tabac que la cigarette, ceux avec des données manquantes sur les variables clés), l'échantillon final était de 1643 fumeurs. Les mesures démographiques incluaient le sexe, l'âge (18-24, 25-39, 40-54, 55+), le niveau d'éducation, et le niveau de revenus. Étaient aussi incluses une question sur le craving et la motivation à l'arrêt (questionnaire initial).

Pour le type de cigarette électronique utilisée, les auteurs ont séparé les « cigalikes », celles qui ressemblent à des cigarettes (plus communément utilisées en GB qu'en France) et qui sont soit jetables, soit munies de

cartouches remplaçables, de celles ayant un réservoir qui peut être re-rempli avec des liquides pour cigarette électronique. Ce point est important, car selon les données disponibles, les premières ne semblent pas réellement efficaces. Cependant, ces données n'ont été recueillies que lors de l'enquête de suivi, et non initialement.

Pour la fréquence d'utilisation, les auteurs ont classé les utilisateurs en 4 catégories : utilisation quotidienne, utilisation non quotidienne, mais au moins une fois par semaine, utilisation non régulière, mais au moins une fois par mois, et utilisation moins que mensuelle.

Lors de l'enquête de suivi, 64% des fumeurs n'avaient pas utilisé de cigarette électronique, 27% avaient utilisé des « cigalikes », et 9% avaient utilisé des cigarettes électroniques (CE) avec réservoir. Parmi les utilisateurs de CE (n=587), 76,32% (n=448) utilisaient des « cigalikes », et 23,68% (n=139) utilisaient des CE avec réservoir. L'analyse lors du suivi a permis de montrer que ceux qui utilisaient des CE avec réservoir étaient plus âgés (40-54 vs. 18-24), et avaient un niveau d'éducation plus faible. Aucune des autres variables (sexe, revenus, craving, motivation à l'arrêt, et l'utilisation de CE à l'entrée dans l'étude) n'était prédictive du type de CE utilisé lors de l'enquête de suivi.

La fréquence d'utilisation lors de l'enquête de suivi était associée au type de CE utilisé à ce moment là. Ceux qui utilisaient la CE quotidiennement étaient plus enclins à utiliser une CE avec réservoir (35,94%) que ceux ne l'utilisant pas quotidiennement (17,2%) (OR=3,46 ; IC 95% 1,89-6,32 ; p<0,0001).

Dans une analyse multivariée, par rapport à ceux n'ayant pas utilisé de CE, ceux utilisant des « cigalikes » de façon non régulière avaient moins de chances d'avoir arrêté de fumer (p=0,0002), ceux utilisant des « cigalikes » quotidiennement, ou ceux utilisant des CE avec réservoir non régulièrement n'avaient ni plus ni moins de chances d'avoir arrêté de fumer, mais ceux qui utilisaient des CE avec réservoir quotidiennement avaient plus de chances d'avoir arrêté de fumer (p=0,0012). Les résultats significatifs sont indiqués en gras dans le tableau ci-dessous.

Table 3. E-cigarette Use, Product Type, and Quit Smoking at Follow-up, N = 1643^a

Variable	N	% Quit smoking	OR ^b	LCI	UCI	P
Follow-up						
E-cigarette type and frequency of use at follow-up						
No e-cigarette use	1056	13.45	1.00	1.00	1.00	ref
Non-daily cigalike	325	5.23	0.35	0.20	0.60	.0002
Daily cigalike	123	10.57	0.74	0.39	1.42	.3644
Non-daily tank	70	8.57	0.70	0.29	1.68	.4216
Daily tank	69	27.54	2.69	1.48	4.89	.0012

LCI = lower 95% confidence interval; UCI = upper 95% confidence interval.

^aBold indicates significant at P < .05.

^bOR = odds ratio.

Dans la discussion, les auteurs pointent un certain nombre de faiblesses pour cette enquête. Compte tenu du faible taux de réponse à 1 an (43,3%), l'échantillon final n'était plus représentatif de la population générale. De plus, comme le type et la fréquence d'utilisation de la CE n'ont été recueillis que lors de l'enquête de suivi, ils ne peuvent pas déterminer si ces variables ont eu un impact sur les participants perdus de vue. L'arrêt du tabac n'a pas non plus été validé par une mesure biologique, et des mesures comme la durée d'utilisation au cours de l'année, ou le fait d'utiliser ou non un liquide nicotiné n'ont pas été recueillis.

- **Quelle est l'efficacité de la cigarette électronique sur les tentatives d'arrêt, les arrêts et la réduction de consommation de tabac ?**

Brose LS et al., *Addiction*. 2015 Apr 21. doi: 10.1111/add.12917. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900312>

Un autre article, publié par les mêmes auteurs sur la même enquête longitudinale n'a cependant pas montré d'effet significatif sur l'arrêt du tabac.

Il faut rappeler que la majorité des participants qui utilisaient la CE, utilisaient des « cigalikes », ou CE de première génération, et que seuls 9% d'entre eux utilisaient des CE avec réservoir, ou de seconde génération.

Globalement, 46,2% (n=680) des participants ont fait une tentative d'arrêt dans l'année : 43,7% (n=508) chez les non utilisateurs de CE, 52,5% (n=124) chez les utilisateurs de CE non quotidiens, et 64,9% (n=48) chez ceux qui utilisaient la CE quotidiennement.

Comparés à ceux n'ayant pas utilisé la CE (n=1163), ceux qui l'utilisaient tous les jours lors de l'entrée dans l'enquête (n=74) ont fait plus de tentatives d'arrêt au cours de l'année (OR=2,11 ; IC 95% 1,24-3,58 ; p=0,006), mais n'ont pas eu plus de succès de sevrage (OR=0,62 ; 0,28-1,37 ; p=0,24). L'utilisation non quotidienne de la CE n'était corrélée ni aux tentatives d'arrêt, ni au succès du sevrage. Par ailleurs, seule l'utilisation quotidienne de la CE a été corrélée à une réduction de la consommation de tabac \geq 50% (OR=2,49 ; 1,14-5,45 ; p=0,022).

Table 1 Logistic regression analyses of association of baseline socio-demographics, dependence [strength of urges to smoke (SUTS)] and non-cigarette nicotine intake with quit attempts and smoking cessation during follow-up.

		Quit attempt (n = 1473, of whom n = 680 made attempt)				Cessation (n = 1656, of whom n = 200 stopped smoking)			
		n(%) / mean (SD)	OR	95% CI	P	n(%) / mean (SD)	OR	95% CI	P
Age ^a		46.6 (15.2)	0.83	0.77–0.90	<0.001	45.7 (15.3)	0.88	0.79–0.97	0.009
Gender	Female	642 (43.6)	1			720 (43.5)	1		
	Male	831 (56.4)	0.84	0.67–1.05	0.12	936 (56.5)	0.86	0.64–1.16	0.32
Level of education	No HE	958 (65.0)	1			1074 (64.9)	1		
	Some HE	515 (35.0)	0.83	0.66–1.05	0.12	582 (35.1)	0.76	0.55–1.05	0.099
SUTS ^b		2.2 (1.1)	1.06	0.96–1.18	0.25	2.2 (1.1)	0.74	0.64–0.86	<0.001
NRT use	None	1212 (82.3)	1			1339 (80.9)	1		
	Non-daily	161 (10.9)	4.21	2.89–6.14	<0.001	193 (11.7)	1.39	0.88–2.21	0.16
	Daily	100 (6.8)	9.43	5.17–17.23	<0.001	124 (7.5)	1.67	0.98–2.84	0.062
E-cig use	None	1163 (79.0)	1			1307 (78.9)	1		
	Non-daily	236 (16.0)	1.18	0.87–1.60	0.29	263 (15.9)	0.77	0.49–1.21	0.25
	Daily	74 (5.0)	2.11	1.24–3.58	0.006	86 (5.2)	0.62	0.28–1.37	0.24

^aMean and standard deviation (SD) presented, odds ratios (OR) for single year raised to the power of 10 to present per 10-year increase.

^bStrengths of urges to smoke, possible range 0 'no urges' to 5 'extremely strong urges', mean and SD presented, OR per unit increase. HE = higher education; NRT = nicotine replacement therapy.

Ces données ne semblent pas très encourageantes pour l'efficacité de la CE pour l'arrêt du tabac. Il faut cependant relativiser ces résultats selon celle de l'autre étude ci-dessus, car seulement 9% des participants ont utilisé une CE avec réservoir, alors que 27% utilisaient des « cigalikes », qui semblent clairement moins efficaces pour arrêter de fumer, et que seulement 74 participants l'utilisaient de façon quotidienne. C'est un point important dont il faudrait tenir compte dans les études à venir en France, où la part de marché des « cigalikes » est beaucoup plus faible (4% des vapoteurs, selon l'enquête ETINCEL de l'OFDT).

Les auteurs notent aussi dans leur discussion que tous les participants utilisateurs de CE ne l'ont pas utilisé dans le but d'arrêter de fumer (mais soit pour réduire, soit pour l'utiliser là où ils ne pouvaient pas fumer), et qu'il est donc difficile de considérer cette étude comme une étude d'efficacité. Dans une autre étude réalisée par la même équipe (Brown J et al. *Addiction* 2014;109:1531-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846453>) sur un échantillon représentatif de la population (n=5863), les auteurs ont montré que les fumeurs qui utilisaient la CE dans le but d'arrêter de fumer (n=464) avaient plus de chances d'arrêter que ceux utilisant des TNS sans ordonnances (n=1922) (OR=1,63 ; IC 95% 1,17-2,27 ; p<0,01), ou que ceux essayant d'arrêter sans aide (n=3477) (OR=1,61 ; 1,19-2,18 ; p<0,01).

• Les émissions d'aldéhydes par la cigarette électronique sont bien dues au phénomène de surchauffe.

Farsalinos K et al. *Addiction*. 2015 May 20; DOI: 10.1111/add.12942. [Epub ahead of print]

Article en libre accès pendant 1 mois: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.12942/abstract>

Au mois de janvier, une [Lettre publiée dans le NEJM](#) a provoqué une forte réaction dans la presse. Il faut rappeler, qu'une Lettre est d'un format très court, au contraire d'un article scientifique, et ne permet pas de détailler la méthodologie utilisée.

Comme le rappelait alors sur son blog le Dr Farsalinos : "Selon les renseignements donnés par l'auteur dans un échange de courriels, l'atomiseur avait une résistance de 2,1 Ohm. Cela signifie qu'à 3,3 volts, la puissance

délivrée était d'environ 5,5 watts, et qu'à 5 volts elle était de 12 watts. Il est plus qu'évident que les résultats montrant des niveaux très élevés de formaldéhyde sont le résultat d'une surchauffe. Le manque d'expérience sur les e-cigarettes, et aucun contact avec les utilisateurs peuvent entraîner de tels résultats erronés et irréalistes, ce qui peut créer la confusion et la désinformation, tant dans la communauté scientifique, que chez les utilisateurs et les utilisateurs potentiels d'e-cigarette. Enfin, il est extrêmement important que chaque étude évaluant la chimie de la vapeur d'e-cigarette se doit de mentionner en détail l'équipement utilisé."

Le Dr Farsalinos a donc réalisé une autre étude afin de démontrer que les conditions utilisées dans l'étude américaine n'étaient pas réalistes.

Les aldéhydes (dont fait partie le formaldéhyde) sont émis dans la vapeur de cigarette électronique (CE) lorsque le liquide subit une dégradation due à une trop forte température. Cependant, ce phénomène est connu de tous les utilisateurs sous le nom de "dry hit" ou "dry puff" (bouffée sèche), et bien évidemment dès qu'ils le détectent, ils n'inhalent pas cette bouffée. Ce phénomène se produit lorsque la résistance n'est pas suffisamment alimentée en liquide, ce qui provoque une surchauffe de la résistance (ou encore lorsque le flux d'air est insuffisant).

Afin de démontrer ce phénomène, le Dr Farsalinos a réalisé une étude avec deux conditions d'alimentation de la résistance en liquide, et à 4 puissances (Watts) différentes. Pour cela il a monté un atomiseur Kayfun Lite plus, avec soit 2 mèches de silica de 3 mm (A1), soit 1 seule mèche (A2), le premier (A1) étant censé délivrer plus de liquide à la résistance, et donc moins susceptible de produire de "dry hit" à forte puissance. L'atomiseur A2 représente le type d'atomiseurs courants du marché, tels que ceux utilisés dans l'étude américaine. Les atomiseurs ont été testés sur une Hana Modz DNA 40 à 4 niveaux de puissance: 6,5 W, 7,5 W, 9 W et 10 W. Le liquide utilisé était constitué de 45% de PG, 45% de VG, 8% d'eau et 2% de nicotine (20 mg/ml). Ce choix de liquide a été fait, car selon une étude, il est susceptible de produire plus d'aldéhydes que du 100% PG ou 100% VG ([Kosmider et al. Nicotine Tob Res 2014; 16: 1319-1326.](#)).

Avant de commencer l'étude des émissions dans la vapeur, le Dr Farsalinos a demandé à 7 utilisateurs confirmés de prendre 4 bouffées de 4 s toutes les 30 s, sur chaque atomiseur, aux 4 niveaux de puissances étudiés. Ils ont tous rapporté un phénomène de "dry hit" avec l'atomiseur A2 à 9 W et 10 W (mais pas à puissance plus faible), mais aucun avec l'atomiseur A1 quelle que soit la puissance.

Puis des mesures ont été réalisées avec une machine à vaper. Trois séries de 60 bouffées ont été analysées séparément. Les analyses de la vapeur sont données dans le tableau ci-dessous (notez que les valeurs présentées pour la vapeur correspondent à 10 bouffées):

	Formaldéhyde ($\mu\text{g}/10$ bouffées) n=3	Acétal déhyde ($\mu\text{g}/10$ bouffées) n=3	Acétone ($\mu\text{g}/10$ bouffées) n=3	Acroléine ($\mu\text{g}/10$ bouffées) n=3
6,5 W				
A1	6,5 \pm 1,7	ND	ND	ND
A2	3,7 \pm 1,6	0,8 \pm 0,4	ND	0,2 \pm 0,1
valeur de P (a)	NS	NS	NS	NS
7,5 W				
A1	6,1 \pm 1,3	ND	ND	ND
A2	ND	0,8 \pm 0,5	ND	1,3
valeur de P (a)	0,001	NS	NS	0,045
9 W				
A1	9,5 \pm 2,3	3,5 \pm 0,9	ND	0,8 \pm 0,6
A2 (b)	119,2 \pm 15,9	58,9 \pm 12,8	4,6 \pm 1,0	48,4 \pm 10,0
valeur de P (a)	<0,001	0,002	0,002	0,001
10 W				
A1	11,3 \pm 2,6	4,5 \pm 1,2	ND	1,0 \pm 0,6
A2 (b)	344,6 \pm 56,0	206,3 \pm 33,3	22,5 \pm 7,1	210,4 \pm 48,8
valeur de P (a)	0,001	<0,001	0,006	0,002
	Formaldéhyde ($\mu\text{g}/\text{cigarette}$) n=50	Acétal déhyde ($\mu\text{g}/10$ cigarette) n=50	Acétone ($\mu\text{g}/10$ cigarette) n=50	Acroléine ($\mu\text{g}/10$ cigarette) n=50
Cigarette (c)	74,0 \pm 23,7	1240,3 \pm 147,7	641,9 \pm 71,2	120,4 \pm 14,7
valeur de P à 9W (d)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
valeur de P à 10W (d)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

(a) Comparaison entre A1 et A2

(b) Condition de « dry puff » détectée par les 7 vapers

(c) Données de Courts et al. Regul Toxicol Pharmacol 2005;41:185-227.

(d) Comparaison entre cigarette et atomiseur à 9W ou 10 W

ND= non déterminé ; NS= non significatif

C'est la première étude qui quantifie les émissions d'aldéhydes à différentes puissances (W) dans des conditions **normales** et de "**dry hit**", déterminées à l'avance par des utilisateurs confirmés. Elle démontre qu'il est effectivement possible de générer des émissions d'aldéhydes avec la CE, mais que cela ne se produit que dans les conditions de "dry hit". Au contraire, en conditions d'utilisation normale (avec une alimentation en liquide et en air correcte), les émissions d'aldéhydes sont minimales, même à des puissances élevées, et bien inférieures à celles de la fumée de cigarette.

Ce que cette étude montre aussi, c'est qu'il n'est pas possible de faire des mesures d'émissions dans la vapeur de CE, sans auparavant faire tester les conditions employées par des utilisateurs. Cela vaut aussi pour la durée des bouffées, ou l'intervalle entre deux bouffées.

Les chercheurs qui font ce genre d'études ne sont pas tous des experts de la CE. Avant de se lancer dans ces études, il faut connaître le matériel et ses conditions d'utilisation. En particulier, il n'est pas méthodologiquement correct de ne tenir compte que du voltage délivré par la CE. L'énergie délivrée à une résistance s'exprime en Joule (J), et est définie par la puissance (W) multiplié par le temps (s) ($E=J \times s$). La puissance (W) est définie par le voltage au carré divisé par la résistance (Ohms) ou V^2/R . Beaucoup d'études se sont limitées à rapporter uniquement le voltage (comme l'étude de la Lettre du NEJM), alors qu'il faudrait présenter la puissance (W), car cela tient compte de la valeur de la résistance, ainsi que la durée de la bouffée (ce qui permet de calculer l'énergie délivrée en Joule). Il est à noter, qu'une nouvelle génération de Mods (sous format box électronique) est en train de voir le jour, elles permettent de contrôler et de limiter la température atteinte par la résistance, et permettrons d'éviter ce phénomène de "dry hit".

Ce que montre cette étude, c'est que le risque de vaper n'est sûrement pas nul, mais qu'il est minime en comparaison de la cigarette. Dans la discussion, le Dr Farsalinos indique que selon une étude récente sur l'exposition au formaldéhyde dans l'air ambiant, il a été déterminé qu'une limite de 0.1 ppm ($125 \mu\text{g}/\text{m}^3$) protège même les personnes les plus susceptibles, tant des effets irritants que d'un quelconque risque de cancer ([Golden, R. Crit Rev Toxicol 2011; 41: 672-721.](#)). Considérant un volume respiratoire quotidien d'environ 20 m^3 d'air, cette limite de 0.1 ppm représente l'équivalent de plus de 2500 bouffées* par jour (soit 4 à 10 fois le nombre de bouffées prises quotidiennement par un utilisateur). De même, l'OMS préconise une limite pour le formaldéhyde de 80 ppb ($100 \mu\text{g}/\text{mL}$), ce qui représente une exposition quotidienne équivalente à plus de 2000 bouffées*. Pour les autres aldéhydes, les limites acceptables sont moins claires, et diffèrent selon les organisations. Il existe donc peut-être un risque résiduel à l'exposition aux aldéhydes associée à l'utilisation de la CE, mais dans tous les cas ce risque est minime comparé à celui de la cigarette.

* les valeurs de formaldéhyde retrouvées dans le tableau correspondent à 10 bouffées, donc dans 1 bouffée il y a moins de $1 \mu\text{g}$ de formaldéhyde dans les conditions normales d'utilisation.



Independent, authoritative information on the treatment of tobacco dependence
www.treatobacco.net

congrès

9^e EDITION

Congrès International d'Addictologie de l'ALBATROS

Mercredi 10, Jeudi 11 & Vendredi 12 JUILLET 2015
Maison de la Mutualité - PARIS

"LES ADDICTIONS : AUJOURD'HUI ET DEMAIN"



www.centredesaddictions.org

Numéro de DPC : en cours

<http://jda.centredesaddictions.org/index.php?lang=fr>

Tabac et Qualité de Vie

9^{ème} Congrès national 5 et 6 novembre 2015 - Toulouse
Société Française de Tabacologie Centre de Congrès Pierre Baudis
11 esplanade Compans Caffarelli



Les inscriptions sont ouvertes <http://www.sft2015.com/>

cœur cancer
1^{ère} édition

Du 25 au 26 juin 2015
Auditorium Marceau
12 Avenue Marceau 75008 Paris

Direction scientifique :
Alain Cohen Solal
Alain Toledano

Programme et inscription en ligne sur notre site :
www.congresmedical-team5.com

COMITE D'ORGANISATION

- Alain Cohen Solal • Paris
- Olivier Hoffman • Paris
- François Goldwasser • Paris
- Alain Toledano • Neuilly / Seine

Vendredi 26 Juin 2015 Après-Midi

14h30-15h30 LA VRAIE VIE DES CLINICIENS – 6ème partie

Le sevrage tabagique... une double priorité

a. Intérêts du sevrage tabagique en cancérologie : analyse de la littérature

Expert : Anne Stoebner-Delbarre

b. Abord du fumeur : freins et moteurs du sevrage tabagique

Expert : Daniel Thomas

[Vu sur le Net](#)

Quelques liens (cliquer sur le titre) qui vous mèneront vers des nouvelles qui ont fait la Une du net ce mois-ci.

[Tabac: fumer augmenterait le risque de tentatives de suicide](#)

[Pourquoi rendre les paquets de cigarettes traçables pourra aider à lutter contre les trafics mais pas les éradiquer](#)

[Tabac: les mineurs achètent chez les buralistes](#)

[États-Unis : l'e-cigarette écartée de la lutte anti-tabac](#)

[Tabac : les cigarettes mentholées plus dangereuses pour les poumons](#)

[Le tabac a provoqué la mort de 78.000 personnes en France en 2010](#)

[Les étudiants boudent la cigarette électronique](#)

[Pourquoi la nicotine n'est pas le grand méchant loup du tabagisme mais pourquoi il faut quand même s'en méfier](#)

[Journée mondiale sans tabac - "Il faut limiter l'e-cigarette aux fumeurs en difficulté d'arrêt" \(Fares\)](#)

[E-cigarette: pas un produit d'initiation au tabac chez les jeunes](#)

formations

L'IRAAT (Institut Rhône Alpes Auvergne de Tabacologie) organise différentes formations centrées sur la tabacologie dans la région Rhône Alpes Auvergne en 2015 (voir les annonces dans la Lettre de la SFT N°57 et 58).

et comme toujours !

Si vous avez des annonces (congrès, symposium, offre d'emploi...) à proposer pour cette lettre, merci de les adresser à Jacques Le Houezec jacques.lehouezec@amzer-glas.com