

• L'arrêt simultané du tabac et de l'alcool serait préférable à un arrêt du tabac différé, chez les personnes dépendantes de l'alcool.

Weinberger AH et al. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 Oct;39(10):1989-96.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365044>

Il est fréquent que les personnes en sevrage d'alcool, ou déjà sevrées, continuent de fumer. Cette étude avait pour but de tester si la consommation de tabac est un facteur de risque de la rechute dans l'alcoolisme chez les personnes sevrées.

Les données ont été tirées de l'enquête NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) aux Etats-Unis. L'étude a porté sur un échantillon de personnes ayant répondu à deux vagues de l'enquête (vague 1, 2001-2002 et vague 2, 2004-2005) et ayant rapporté des antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool antérieurs à la vague 1 de l'enquête (donc des personnes en rémission) (n=9134).

L'analyse (régression logistique) a porté sur la relation entre la consommation de cigarettes (non-fumeur, fumeur quotidien et fumeur occasionnel) lors de la première vague de l'enquête et l'utilisation, l'abus et la dépendance à l'alcool (mesuré avec l'échelle AUDADIS-IV, basée sur le DSM-IV) lors de la seconde vague, 3 ans après. Les analyses ont été ajustées en fonction des données démographiques, de l'humeur, de l'anxiété, de la dépendance à la nicotine ou à d'autres substances d'abus, et de la sévérité de la dépendance à l'alcool rapportés lors de la première vague de l'enquête.

Lors de la première vague de l'enquête (n=9134), il y avait 36,1% de fumeurs quotidiens, 7,0% de fumeurs occasionnels, et 56,9% de non-fumeurs. Les fumeurs quotidiens fumaient en moyenne 19,6 cigarettes par jour (IC 95% 19,3-19,9), et les fumeurs occasionnels fumaient en moyenne 5 cigarettes par jour (4,7-5,3), les jours où ils fumaient, soit 1 à 2 jours par semaine.

Pour l'alcool, 57,7% des participants ont déclaré consommer de l'alcool sans abus ou dépendance. Lors de la seconde vague de l'enquête, 61,2% ont rapporté avoir bu de l'alcool dans l'année écoulée, 12,1% ont rapporté un abus d'alcool, et 10,8% ont rapporté une dépendance à l'alcool (abus et dépendance selon les critères du DSM-IV). Chez les fumeurs quotidiens ou occasionnels, l'abus et la dépendance à l'alcool étaient significativement supérieurs par rapport aux non-fumeurs, tant lors de la première que lors de la seconde vague de l'enquête (voir tableau ci-dessous).

Table 2. Prevalence and Correlation of Wave 2 Alcohol Use Status by Waves 1 and 2 Smoking Status

| Wave 2 Alcohol: (% , SE) | Wave 1 (% , SE) | | | | | | Wave 2 (% , SE) | | | | | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------|---------|--------|---------|-----------------|-----------------|--------------|---------|--------|---------|
| | Nonsmoker | Nondaily smoker | Daily smoker | p^a | r^2 | p^b | Nonsmoker | Nondaily smoker | Daily smoker | p^a | r^2 | p^b |
| None (18.2%; 0.26) | 18.8 (0.32) | 8.8 (0.77) | 19.3 (0.47) | <0.0001 | 0.087 | <0.0001 | 18.1 (0.56) | 9.7 (1.08) | 18.9 (0.29) | <0.0001 | -0.027 | 0.0087 |
| Use (61.2%; 0.30) | 65.0 (0.38) | 56.9 (1.14) | 56.0 (0.52) | <0.0001 | -0.076 | <0.0001 | 64.8 (0.36) | 48.3 (1.41) | 55.1 (0.51) | <0.0001 | -0.086 | <0.0001 |
| Abuse (12.1%; 0.18) | 10.6 (0.19) | 21.3 (1.17) | 13.1 (0.34) | <0.0001 | 0.038 | 0.0006 | 10.5 (0.23) | 28.0 (1.22) | 13.9 (0.44) | <0.0001 | 0.054 | <0.0001 |
| Dependence (10.8%; 0.22) | 7.1 (0.23) | 20.2 (1.25) | 15.1 (0.37) | <0.0001 | 0.139 | <0.0001 | 7.2 (0.23) | 25.2 (1.40) | 17.0 (0.40) | <0.0001 | 0.159 | <0.0001 |

SE, standard error.

^a p -Value represents the comparison of the prevalence of the Wave 2 alcohol use statuses among the 3 smoking statuses (nonsmoker, nondaily smoker, daily smoker).

^b p -Value represents the correlation of the smoking status and the alcohol use status.

Les corrélations entre statut tabagique et alcoolique étaient similaires entre les deux vagues de l'enquête, suggérant, selon les auteurs, que le statut tabagique est fortement corrélé au comportement vis à vis de l'alcool, et que le tabagisme est un facteur de risque pour la dépendance à l'alcool.

Concernant la rechute de l'abus ou de la dépendance à l'alcool en fonction du statut tabagique rapporté lors de la première vague de l'enquête, les rapports de cote (OR) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Par rapport aux non-fumeurs (ayant tous eu des problèmes d'alcool antérieurs à la première vague de l'enquête, comme l'ensemble des participants), les fumeurs quotidiens ou occasionnels ont rapporté plus fréquemment une rechute de l'abus ou de la dépendance à l'alcool lors de la seconde vague de l'enquête. Cet effet a persisté quelles que soient les variables d'ajustement prises en compte (AORs). La sévérité de la dépendance au tabac (mesurée avec l'échelle AUDADIS-IV, basée sur le DSM-IV) était significativement corrélée à l'utilisation ($p=0,023$) et à la dépendance à l'alcool ($p<0,0001$), mais pas à l'abus ($p=0,798$). Lorsque toutes les variables confondantes, y compris la dépendance au tabac étaient prises en compte (AOR⁵), une seule corrélation n'était plus significative, celle concernant l'utilisation d'alcool entre fumeurs quotidiens et non-fumeurs (AOR=0,97 ; 0,91-1,04).

Dans le modèle prenant en compte tous les facteurs confondants (AOR⁵), les fumeurs quotidiens (lors de la vague 1) étaient plus susceptibles que les non-fumeurs d'avoir rechuté dans l'abus (+17%) ou la dépendance (+54%). Mais l'effet était encore plus fort chez les fumeurs occasionnels, +87% pour l'abus et +95% pour la dépendance.

Table 3. Odds of Wave 2 Alcohol Use Disorder Relapse by Wave 1 Smoking Status Among Individuals with a History of Alcohol Use Disorders Prior to Wave 1

| Wave 2 alcohol use status | OR (95% CI) | AOR ¹ | AOR ² | AOR ³ | AOR ⁴ | AOR ⁵ |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Nondaily smokers versus nonsmokers | | | | | | |
| None | ref. | ref. | ref. | ref. | ref. | ref. |
| Use | 0.71 (0.65 to 0.78) | 0.74 (0.67 to 0.82) | 0.72 (0.65 to 0.79) | 0.78 (0.70 to 0.86) | 0.84 (0.74 to 0.95) | 0.81 (0.71 to 0.92) |
| Abuse | 2.30 (2.00 to 2.60) | 1.67 (1.47 to 1.90) | 2.32 (2.02 to 2.66) | 2.27 (1.97 to 2.62) | 2.45 (2.17 to 2.76) | 1.87 (1.65 to 2.12) |
| Dependence | 3.30 (2.79 to 3.96) | 2.19 (1.84 to 2.61) | 3.19 (2.65 to 3.84) | 2.89 (2.41 to 3.46) | 2.88 (2.30 to 3.60) | 1.95 (1.53 to 2.49) |
| Daily smokers versus nonsmokers | | | | | | |
| None | ref. | ref. | ref. | ref. | ref. | ref. |
| Use | 0.69 (0.65 to 0.72) | 0.86 (0.82 to 0.91) | 0.70 (0.66 to 0.74) | 0.74 (0.68 to 0.81) | 0.84 (0.78 to 0.91) | 0.97 (0.91 to 1.04) |
| Abuse | 1.30 (1.19 to 1.37) | 1.13 (1.05 to 1.22) | 1.31 (1.22 to 1.4) | 1.34 (1.21 to 1.47) | 1.27 (1.16 to 1.40) | 1.17 (1.06 to 1.29) |
| Dependence | 2.30 (2.17 to 2.53) | 1.70 (1.55 to 1.86) | 2.20 (2.04 to 2.39) | 1.51 (1.29 to 1.77) | 1.99 (1.81 to 2.19) | 1.54 (1.38 to 1.71) |

OR, odds ratio; AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

AOR¹—age, gender, income, race, education, marital status.

AOR²—any mood or anxiety disorders at Wave 1.

AOR³—any illicit substance use disorders at Wave 1, including interaction by nicotine dependence.

AOR⁴—nondisordered alcohol use and alcohol use disorder severity.

AOR⁵—fully adjusted for all covariates in models 1 to 4.

Une analyse complémentaire a comparé fumeurs quotidiens et occasionnels. Les fumeurs occasionnels n'étaient pas plus enclins à boire de l'alcool (OR=0,901 ; IC 95% 0,74-1,10) ou à être plus dépendants (OR=1,19 ; 0,89-1,58) que les fumeurs quotidiens, mais étaient plus enclins à abuser de l'alcool (OR=1,46 ; 1,1-1,93) (p non donné).

Les résultats de cette étude montrent que chez des personnes en rémission d'une dépendance à l'alcool, le fait de fumer, même de façon occasionnelle, est un facteur de rechute 3 ans plus tard. Les auteurs évoquent dans la discussion que cela pourrait être dû aux relations entre alcool et nicotine au niveau du cerveau, des études animales ayant montré que la nicotine facilitait l'acquisition d'une dépendance à l'alcool, ou la reprise d'une dépendance éteinte, et chez l'Homme, le fait de fumer augmenterait l'envie de consommer de l'alcool, et le fait de fumer ou de boire de l'alcool augmenterait le craving pour les deux. Les auteurs précisent dans la discussion que ces résultats ne sont pas forcément généralisables, car l'enquête NESARC porte seulement sur des adultes (18 ans et plus) non institutionnalisés, donc ne représentant pas forcément les personnes vues en consultations pour l'alcool. De plus, l'analyse ne prend en compte que deux points temps (vagues 1 et 2, séparées de 3 ans), et donc ne permet pas d'analyser par exemple le contexte dans lequel la dépendance ou l'abus d'alcool ont repris. En conclusion, les auteurs suggèrent que l'aide à l'arrêt du tabac doit être envisagée simultanément au traitement de la dépendance à l'alcool afin d'améliorer les chances d'abstinence à long terme.

- **La varénicline serait peut-être la meilleure aide à l'arrêt du tabac chez la femme.**

McKee SA et al. Nicotine Tob Res. 2015 Oct 6. pii: ntv207. [Epub ahead of print]

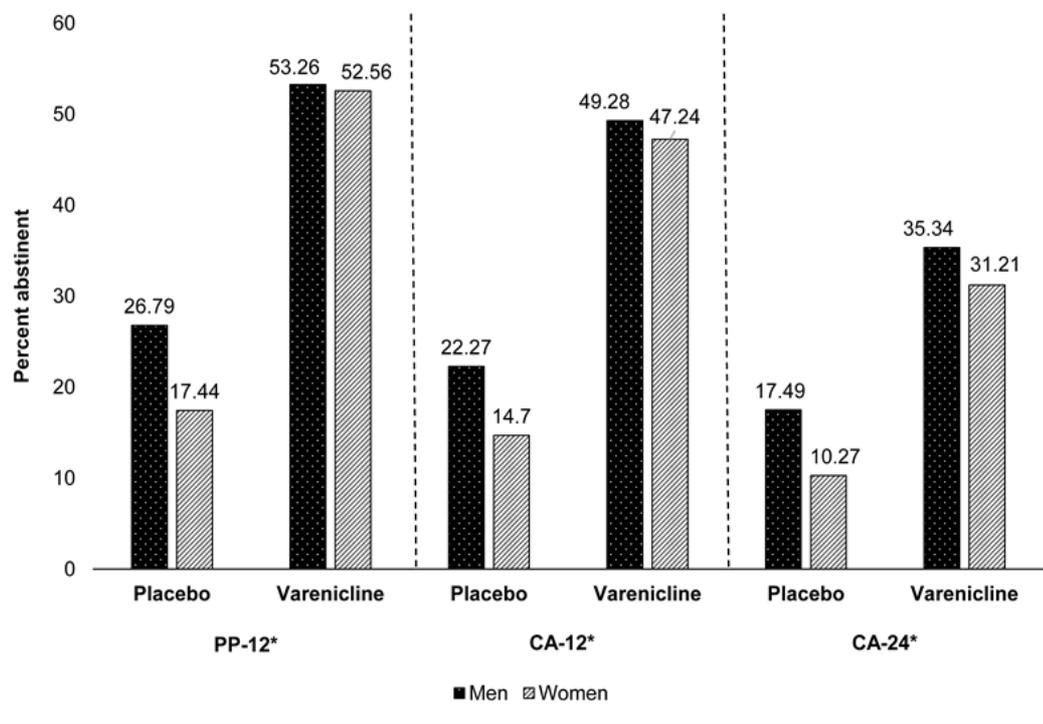
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446070>

Selon les données de la littérature il semble que les femmes soient moins susceptibles d'arrêter de fumer avec le bupropion ou le traitement nicotinique de substitution (TNS). Cette méta-analyse a cherché à savoir si la varénicline pouvait avoir un avantage dans l'aide à l'arrêt chez la femme par rapport à ces autres traitements.

Sur 43 essais cliniques de la varénicline dans l'aide à l'arrêt du tabac (publications retenues jusqu'au 31 décembre 2014), 17 essais randomisés et contrôlés contre un placebo ont été retenus selon le critère de biais (tous jugés à faible biais) proposé par la revue Cochrane (<http://community.cochrane.org/handbook>), mais pour l'un d'entre eux les données de sexe n'étaient pas disponibles, laissant 16 études à analyser. Les données de ces essais cliniques ont été analysés en fonction du sexe, en prenant en compte l'abstinence ponctuelle (AP : au moins 7 jours d'abstinence lors de l'évaluation concernée) et l'abstinence continue (AC : au moins 4 semaines d'abstinence). Pour l'AP, les points retenus étaient 12 semaines (fin du traitement), 24 et 52 semaines. L'AC était jugée à 12 semaines (abstinence continue entre les semaines 9 et 12), à 24 semaines (abstinence continue entre les semaines 9 et 24), et à 52 semaines (abstinence continue entre les semaines 9 et 52). Les données ont d'abord été stratifiées en fonction du traitement (varénicline vs placebo) afin de tester l'effet du sexe sur l'abstinence, puis elles ont été stratifiées en fonction du sexe afin de comparer l'efficacité de la varénicline par rapport au placebo, enfin l'interaction sexe x traitement a aussi été vérifiée. Une analyse de sensibilité a ensuite été effectuée en retirant les études où les femmes abstinentes sous varénicline étaient en nombre insuffisant (au moins 5 femmes) et en comparant les résultats à l'analyse complète des 16 essais cliniques.

Le nombre d'individus dans chaque essai clinique retenu allait de 79 à 703 (moyenne 419 ± 202), et le pourcentage de femmes dans ces essais allait de 3% à 50% (moyenne $34 \pm 16\%$).

Dans un premier temps les auteurs ont examiné l'effet du sexe dans les bras varénicline et placebo (figure ci-dessous ; PP= abstinence ponctuelle, CA= abstinence continue). Parmi les personnes ayant reçu un placebo, les femmes étaient moins susceptibles d'être abstinentes à court terme pour l'AP (PP 12, rapport des cotes OR=1,31 ; IC 95% 1,05-1,62 ; pour les hommes par rapport aux femmes), et à moyen terme pour l'AC (OR=1,37 ; 1,02-1,83) (valeurs de OR données dans le texte de l'article). Par contre parmi les personnes ayant reçu la varénicline, il n'y avait pas de différences significatives entre hommes et femmes.



Dans l'analyse de l'interaction entre sexe et traitement (figure ci-dessous), la varénicline était significativement plus efficace chez les femmes à court terme (semaine 12 pour AP et AC), et à moyen terme (semaine 24 pour AC), selon les auteurs. Cependant, cette interprétation à moyen terme, bien que mentionnée comme significative dans le texte, n'apparaît pas significative dans le tableau (ci-dessous). En effet, l'OR pour l'interaction (AC, semaines 9-24) est OR=1,31 ; IC 95% 0,97-1,84. L'intervalle de confiance passant par la valeur 1, ce résultat ne devrait pas figurer comme significatif.

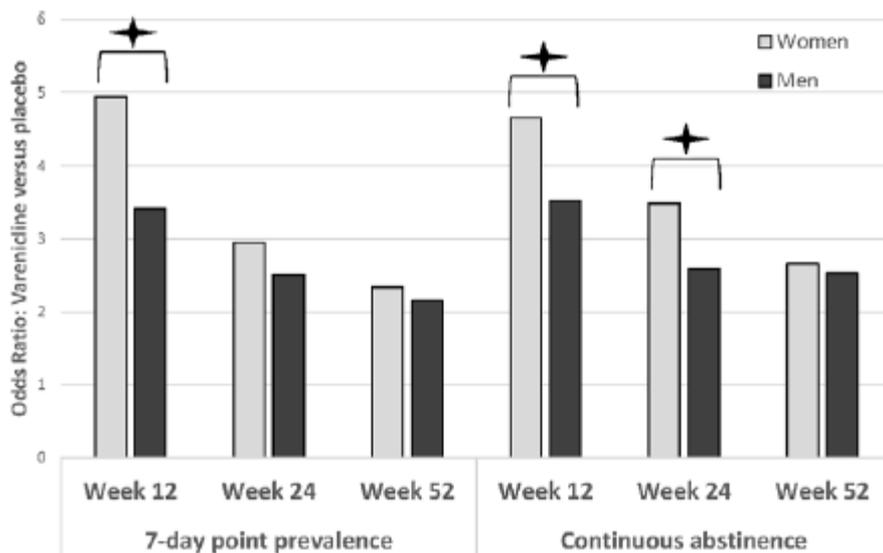


Table 2. Meta-Analysis Outcomes for Medication Differences and Sex Interactions

| | | <i>k</i> ^b | Men | | | | | Women | | | | | Interaction ^a |
|----|------------|-----------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------------|--------------------------|
| | | | Varenicline | | Placebo | | OR ^{c,d} (95% CI) | Varenicline | | Placebo | | OR ^{c,d} (95% CI) | |
| | | | Total <i>n</i> | % Abst. ^e | Total <i>n</i> | % Abst. ^f | | Total <i>n</i> | % Abst. ^e | Total <i>n</i> | % Abst. ^f | | |
| PP | Week 12 | 16 | 2377 | 53.26 | 1986 | 26.79 ^g | 3.42** (2.86, 4.14) | 1389 | 52.56 | 952 | 17.44 | 4.95** (3.86, 6.36) | 1.46* (1.06, 1.97) |
| | Week 24 | 11 | 1806 | 41.25 | 1565 | 22.04 | 2.51** (2.14, 2.95) | 1027 | 37.00 | 734 | 15.80 | 2.95** (2.31, 3.77) | 1.17 (0.88, 1.57) |
| | Week 52 | 6 | 986 | 31.85 | 1035 | 17.87 | 2.16** (1.75, 2.66) | 663 | 29.11 | 568 | 14.61 | 2.34** (1.75, 3.13) | 1.08 (0.76, 1.55) |
| CA | Weeks 9–12 | 14 | 2226 | 49.28 | 1899 | 22.27 | 3.53** (3.06, 4.10) | 1249 | 47.24 | 871 | 14.70 | 4.66** (3.71, 5.81) | 1.34* (1.01, 1.72) |
| | Weeks 9–24 | 11 | 1972 | 35.34 | 1738 | 17.49 ^g | 2.59** (2.20, 3.06) | 1035 | 31.21 | 740 | 10.27 | 3.49** (2.64, 4.57) | 1.31* (0.97, 1.84) |
| | Weeks 9–52 | 6 | 849 | 26.86 | 1035 | 10.24 | 2.53** (2.05, 3.13) | 623 | 21.67 | 568 | 7.92 | 2.66** (1.93, 3.67) | 1.05 (0.72, 1.54) |

Abst. = abstinent; CA = continuous abstinence; CI = confidence interval; OR = odds ratio; PP = point prevalence.

^aInteraction for treatment condition by sex.

^bNumber of studies included in meta-analysis.

^cOR for varenicline vs. placebo.

^dStatistical significance denotes heterogeneity in effect size between men and women.

^eComparisons of % abstinent of men vs. women within varenicline arm are all $P > .05$.

^fComparisons of % abstinent of men vs. women within placebo arm $\leq < 0.05$.

* $P < .05$; ** $P < .001$.

L'analyse de sensibilité, excluant les études où l'échantillon de femmes abstinentes était trop faible, a donné des résultats similaires à l'analyse totale.

En conclusion, cependant, il semble que la varénicline soit aussi efficace chez les femmes que chez les hommes, tant à court terme (fin de traitement) qu'à moyen et long terme (24 et 52 semaines), ce qui représenterait un avantage par rapport au bupropion ou au TNS, où il semble que ces traitements soient moins efficaces chez les femmes que chez les hommes. Avec la varénicline, les femmes rattraperaient donc l'écart observé avec les autres traitements.

- **Les mécanismes biologiques susceptibles d'expliquer le rôle joué par le menthol dans la dépendance au tabac.**

Wickham RJ. *Yale J Biol Med.* 2015 Sep 3;88(3):279-87.

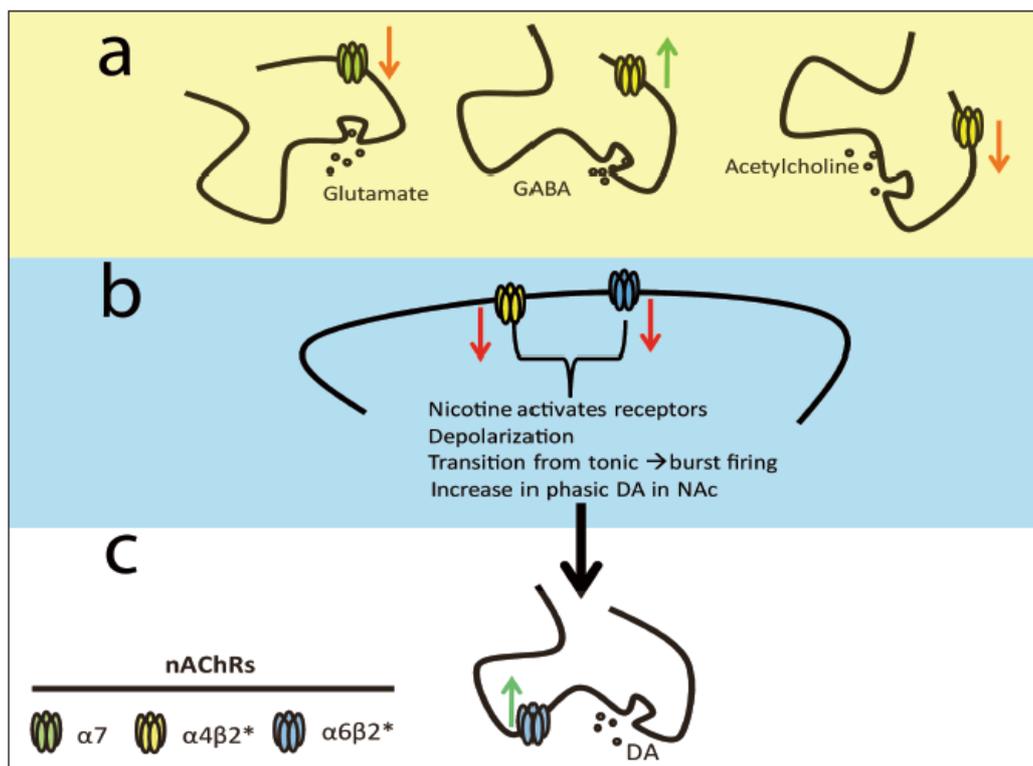
Article en libre accès : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553648/pdf/yjbm_88_3_279.pdf

Comme nous l'avons présenté dans la [Lettre n°61 de mai 2015](#), la majorité des cigarettes contient 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 pourrait réduire l'irritation provoquée par la nicotine et rendre la fumée plus facile à inhaler (jouant ainsi un rôle important dans l'initiation tabagique), et pourrait aussi altérer le métabolisme de la nicotine et augmenter sa biodisponibilité.

Cette revue de la question propose aussi d'autres mécanismes. Le menthol pourrait servir de stimulus sensoriel et avoir un effet sur le craving, mais aussi le menthol pourrait agir au niveau des récepteurs nicotiniques centraux

pour renforcer la dépendance à la nicotine.

Le schéma ci-dessous représente ce qu'il se passe au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV), sur les neurones dopaminergiques impliqués dans le système de récompense. Ces neurones dopaminergiques fonctionnent selon deux modes ; un mode tonique avec des potentiels d'action réguliers (au rythme de 3 à 8 Hz chez le Rat), et un mode phasique avec des potentiels d'action par bouffées (10 à 20 Hz chez le Rat). Le passage d'un mode à l'autre modifie la façon dont les neurones dopaminergiques libèrent la dopamine (DA) dans le noyau accumbens (ce qui procure du plaisir), agissant ainsi sur les propriétés renforçatrices d'une substance. Ainsi, les effets positifs de la nicotine se produisent lorsqu'elle stimule les neurones dopaminergiques de l'ATV, provoquant une libération accrue (phasique) de dopamine dans le noyau accumbens (NAc). Les récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ sont ceux qui ont été décrits comme les plus importants pour la dépendance. Mais la libération de DA dans le NAc est aussi sous l'influence de récepteurs nicotiques présynaptiques (localisés sur les terminaisons présynaptiques des axones dopaminergiques) $\alpha 4\beta 2$ (en jaune sur le schéma) et $\alpha 6\beta 2$ (en bleu sur le schéma). Lorsque les neurones dopaminergiques sont en mode tonique (fonctionnement de base) le blocage des récepteurs nicotiques présynaptiques par la mécamylamine (antagoniste) réduit la libération phasique de DA lorsqu'une activité phasique (« burst » = bouffées de potentiels d'action) se produit. Cependant, lorsque les neurones dopaminergiques sont en mode phasique, le blocage par la mécamylamine a un effet paradoxal et cela produit une plus grande libération de DA dans le NAc. La nicotine, qui est un agoniste des récepteurs cholinergiques nicotiques (AChR) se comporte en fait comme un antagoniste lorsqu'elle agit sur la libération phasique de DA. Ce phénomène se produit à cause de la désensibilisation très rapide des récepteurs nicotiques. Cependant, il semble que cela ne se produise qu'au niveau présynaptique et pas au niveau postsynaptique sur le corps cellulaire des neurones DA de l'ATV. En résumé, l'activation des récepteurs nicotiques réduit la libération phasique de DA en mode phasique (bouffées de potentiels d'actions), alors que celle-ci est augmentée si les récepteurs nicotiques sont bloqués ou désensibilisés. Ce mécanisme est décrit comme un « filtre de fréquence » permettant une libération accrue de DA selon les modes de fonctionnement des neurones dopaminergiques.



Après ces considérations un peu complexes, mais nécessaires, nous arrivons à l'hypothèse développée dans cette revue. Des études récentes semblent montrer que le menthol pourrait directement interagir avec les récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$ et $\alpha 6\beta 2$ (modulation allostérique), plus spécifiquement, l'application de menthol sur des neurones réduit de façon réversible la dépolarisation induite par la nicotine. Par contre cet effet n'est pas observé lorsque c'est l'acétylcholine qui est utilisée pour stimuler les neurones, montrant ainsi que cette modulation allostérique n'affecte que l'effet de la nicotine. A l'inverse, les récepteurs $\alpha 7$ (en vert sur le schéma) sont aussi inhibés par le menthol, mais aussi bien pour une stimulation par la nicotine que par l'acétylcholine. Grâce à ces interactions, le menthol pourrait jouer un rôle modulateur dans les effets renforçants de la nicotine en agissant de façon différente sur la libération des neurotransmetteurs modulant l'activité des neurones DA de l'ATV

(Glutamate et Acétylcholine = stimulant, GABA = inhibant). Les effets du menthol sont représentés par les flèches sur le schéma, en vert le menthol provoquerait une augmentation de la libération de DA, en rouge il provoquerait une diminution. Une hypothèse évoquée, mais non encore testée, serait aussi que le menthol puisse s'opposer à la désensibilisation des récepteurs nicotiniques.

Globalement, cette analyse montre que le menthol pourrait jouer un rôle plus important que l'on ne croyait sur les propriétés renforçatrices de la nicotine. Cela irait aussi dans le sens d'une moins grande consommation de cigarettes par jour, comme il est observé chez les fumeurs de cigarettes mentholées. Au vue de cette littérature récente, il semble que l'ajout de menthol (y compris dans les cigarettes non mentholées) n'est pas juste là pour une histoire de goût, mais qu'il pourrait être volontairement ajouté pour renforcer la dépendance. Pour faire un parallèle avec ce qu'il se passe avec la cigarette électronique, les fumeurs toussent fréquemment au début où ils passent à la vape, cela peut être dû au fait qu'il n'y a pas d'effet anesthésiant dans la vapeur de cigarette électronique, au contraire de la fumée de tabac, et par ailleurs les liquides à la menthe sont souvent choisis (avec les arômes tabac) par les débutants. L'effet du menthol dans les cigarettes pourrait expliquer ces phénomènes.

• Données pharmacocinétiques de l'absorption de nicotine avec la cigarette électronique.

St Helen G et al. *Addiction*. 2015 Oct 2. doi: 10.1111/add.13183. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26430813>

Une nouvelle étude, réalisée par le groupe de Neal Benowitz à San Francisco, montre que l'absorption de nicotine par des vapoteurs confirmés est suffisamment importante et rapide pour expliquer le succès de la cigarette électronique.

Pour cela, 13 vapoteurs (6 femmes et 7 hommes, dont 9 vapoteurs exclusifs et 4 vapofumeurs) ont pris 15 bouffées, séparées de 30 secondes (soit sur 7 min 30 en tout), sur leur propre cigarette électronique, après une nuit d'abstinence (début de l'expérience à 9h30 du matin). La durée de la bouffée n'était pas limitée dans le temps, chaque utilisateur vapait dans les conditions qui lui convenait. L'absence de consommation de tabac par les 9 vapoteurs exclusifs a été validée par un CO expiré entre 1 et 4 ppm.

Les différents modèles de cigarettes électroniques utilisés, ainsi que le type de liquide et la concentration en nicotine utilisée par chaque vapoteur, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Vous pourrez noter que les différents types de cigarettes électroniques sont représentés (Cartridge = première génération ou cigalikes, Tank = seconde génération, RBA = reconstructible, où l'utilisateur peut refaire ses résistances).

| Subject | E-cigarette design | E-cigarette brand | e-Liquid Brand | Flavor | VG/PG ratio | Measured VG/PG ratio | Nicotine on label (mg/mL) | Measured nicotine (ug/mg) |
|---------|--------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | Tank | Kanger EVOD2 | Velvet Cloud Vapor | White Beard Tobacco | Kosher VG | 92/8 | 24 | 15.3 |
| 2 | Cartridge | V2 Cigs Red 18 | n/a | Regular | not labeled | 25/75 | 18 | 13.9 |
| 3 | Tank | Kanger T3D | V Smoke | Watermelon Breeze | not labeled | 71/29 | 18 | 11.4 |
| 4 | RBA | Vulcan | Space Jam | Andromeda | VG/PG | 54/46 | 6 | 5.7 |
| 5 | Tank | Kanger T3D | Jackson Vapor | Peaches & Cream | not labeled | 72/28 | 18 | 15.3 |
| 6 | Tank | Kanger EVOD | Vapor All | French Vanilla | VG/PG | 37/63 | 12 | 8.6 |
| 7 | Tank | Kanger Aerotank V2 | It Is Vapor | Vanilla Custard | VG | 76/24 | 12 | 12.1 |
| 8 | RBA | K101 | CuttWood | Monster Mellon | VG/PG | 71/29 | 6 | 5.0 |
| 9 | Cartridge | Blu E-cigarette | n/a | Classic Tobacco | VG | 100/0 | 24 | 12.6 |
| 10 | Tank | Kanger EVOD | RY4 | Tobacco Flavor | VG | 73/27 | 6 | 5.6 |
| 11 | RBA | Nimbus | Dr. Picnic's Magic Elixir | Teddy Bear | PG/VG | 69/31 | 6 | 5.0 |
| 12 | Tank | Vapor4Life | Nicoticket | The Virus (tobacco) | VG/PG | 43/57 | 6 | 5.9 |
| 13 | Tank | Kanger Protank II | Halo Purity | Torque56 (tobacco) | PG/Glycerin | 36/64 | 6 | 5.7 |

Notes: Kanger is short for KangerTech; RBA is rebuildable atomizer (all RBAs were 'drippers'); n/a is not applicable; VG is vegetable glycerin; PG is propylene glycol

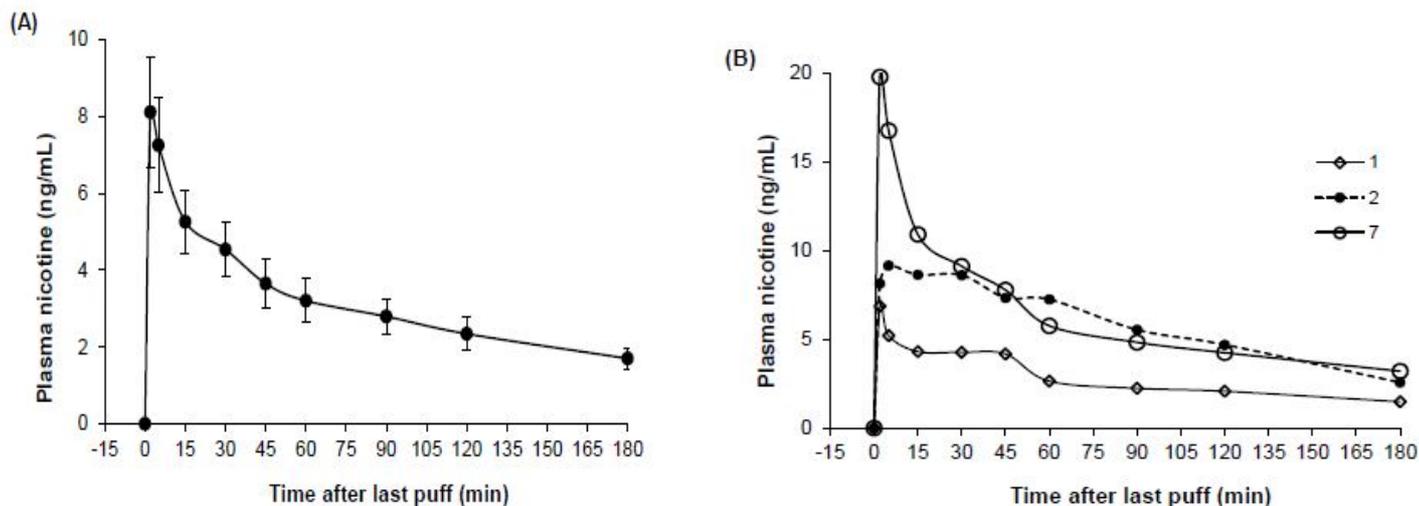
La vapeur qu'ils rejetaient dans l'air était collectée dans des tubes de silicone afin d'analyser le contenu en nicotine et PG/VG (propylène glycol et glycérine végétale), et en déduire la quantité retenue par les utilisateurs.

La quantité de nicotine absorbée et rejetée dans l'air par chaque vapoteur est indiqué dans le tableau suivant. Cela montre bien que le vapoteur, comme le fumeur, sait titrer la nicotine, c'est à dire modifier la façon de vaper pour obtenir la dose de nicotine dont il a besoin, et en fonction du type de vaporisateur qu'il utilise.

| Subject | E-liquid vaped (mg) | Nicotine in e-liquid (ug/mg) | Nicotine delivered (mg) | Nicotine exhaled (mg) | % Nicotine retained |
|---------|---------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | 55.2 | 15.3 | 0.84 | 0.004 | 99.6 |
| 2 | 117.9 | 13.9 | 1.64 | 0.002 | 99.9 |
| 3 | 146.2 | 11.4 | 1.66 | 0.848 | 49.0 |
| 4 | 463.2 | 5.7 | 2.64 | 0.293 | 88.9 |
| 5 | 87.0 | 15.3 | 1.33 | 0.033 | 97.5 |
| 6 | n/a | 8.6 | n/a | 0.001 | n/a |
| 7 | 200.4 | 12.1 | 2.43 | 0.008 | 99.7 |
| 8 | 328.7 | 5.0 | 1.63 | 0.115 | 93.0 |
| 9 | 46.3 | 12.6 | 0.58 | 0.001 | 99.8 |
| 10 | 106.7 | 5.6 | 0.60 | 0.002 | 99.6 |
| 11 | 287.0 | 5.0 | 1.45 | 0.002 | 99.8 |
| 12 | 71.0 | 5.9 | 0.42 | 0.001 | 99.8 |
| 13 | 122.5 | 5.7 | 0.70 | 0.007 | 98.9 |

En moyenne, les vapoteurs ont tiré 1,3 mg (de 0,4 à 2,6 mg selon les sujets) de nicotine en utilisant une moyenne de 169 mg de liquide. Selon les calculs effectués par rapport aux quantités exhalées par les vapoteurs, 93,8% de la nicotine inhalée (soit 1,2 mg) étaient absorbés, et donc seulement 6,2% (ou 0,1 mg), étaient rejetés dans l'air ambiant. De même, 84% du PG et 92% de la VG étaient absorbés et retenus par l'organisme des vapeurs.

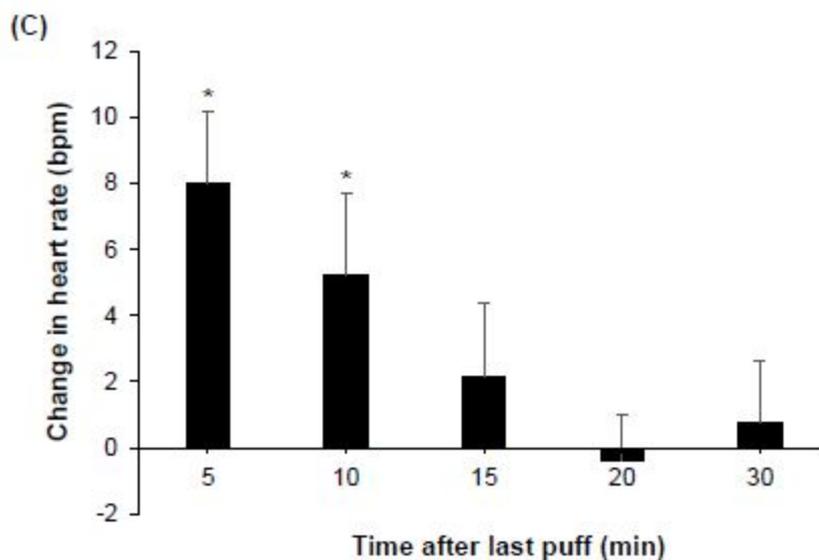
Le profil pharmacocinétique de l'absorption de nicotine est présenté dans les graphiques suivants. Celui de gauche montre la moyenne des 13 vapoteurs, celui de droite montre 3 exemples individuels (la cinétique de la nicotine est très variable individuellement).



On peut voir que la vitesse d'absorption est assez rapide, le pic (t_{max}) pour 11 des sujets est à 2 min après la fin de la dernière bouffée (soit 9 min 30 après le début d'utilisation), alors que pour les deux autres, l'un est à 5 min et l'autre est à 30 minutes (vapant pourtant sur un tank avec 18 mg/ml de nicotine, il s'agit cependant d'un vapofumeur, et qui donc ne sait peut-être encore pas utiliser son matériel de façon optimale). Ce qui est plus rapide que ce qui avait été montré jusqu'à maintenant dans d'autres études, mais moins rapide qu'avec une cigarette où le pic est atteint entre 5 et 8 min après le début de la consommation (première bouffée).

Par contre, la concentration maximale moyenne atteinte (C_{max}) est plus faible qu'avec les cigarettes (sauf pour le sujet n°7 sur le graphique de droite). Compte tenu de la dose totale absorbée (1,2 mg en moyenne) similaire à celle obtenue avec des cigarettes, les auteurs suggèrent qu'une partie de la nicotine n'est pas absorbée au niveau des poumons, mais ailleurs (dans la bouche et un peu par le système digestif par l'intermédiaire de la salive).

L'effet (accélération) sur la fréquence cardiaque (graphique ci-dessous) est aussi plus faible que celui dû à la consommation de cigarettes (10-12 bpm d'après les autres études de Benowitz), et s'atténue plus rapidement (non significativement différent de la ligne de base à partir de 15 min). Il est à noter que les sujets étaient abstinents depuis la veille au soir, et que l'effet de la nicotine sur la fréquence cardiaque était donc à son maximum (cet effet ayant tendance à diminuer au cours de la journée, même avec les cigarettes, car une tolérance aux effets de la nicotine s'installe progressivement).



Les effets subjectifs (tableau ci-dessous) montre tout d'abord que leurs symptômes d'abstinence sont relativement faibles en condition d'abstinence (moyenne de 7,8/48 à l'échelle MNSW), ce qui est consistant avec ce qu'ont rapporté les vapoteurs dans d'autres études, montrant par là que le niveau de dépendance semble plus faible qu'avec la cigarette. Malgré tout, la prise de 15 bouffées en 7 min 30 a significativement diminué les effets de l'abstinence, et les effets sur l'envie de fumer (échelle QSU), ainsi que les affects négatifs (échelle PANAS).

TABLE 5: Withdrawal and urge to use e-cigarette before and after 15 puffs

| Scale | Pre | Post | p-value |
|--|------------------|------------------|------------------|
| MNSW (0, none; 4, severe) | | | |
| Angry, irritable, frustrated | 0.8 (1.0) | 0.2 (0.4) | 0.06 |
| Anxious, nervous | 1.0 (1.0) | 0.5 (0.8) | 0.05 |
| Depressed mood, sad | 0.2 (0.5) | 0.0 (0.0) | 0.19 |
| Desire or craving to smoke | 1.9 (1.2) | 0.7 (0.9) | 0.007 |
| Difficulty concentrating | 1.0 (1.0) | 0.6 (1.0) | 0.05 |
| Increased appetite, hungry | 0.3 (0.4) | 0.3 (0.5) | 1.00 |
| Restless | 1.0 (0.9) | 0.7 (0.9) | 0.17 |
| Impatient | 1.3 (1.1) | 0.5 (0.8) | 0.01 |
| Dizziness | 0.0 (0.0) | 0.8 (1.2) | 0.03 |
| Increased coughing | 0.1 (0.2) | 0.1 (0.3) | 1.00 |
| Nausea | 0.0 (0.0) | 0.2 (0.6) | 0.19 |
| Sorethroat | 0.2 (0.5) | 0.2 (0.4) | 0.34 |
| MNSW total score (of 48) | 7.8 (5.2) | 4.8 (4.2) | 0.007 |
| QSU (0, strongly disagree; 7, strongly agree) | | | |
| Desire for e-cigarette now | 4.5 (1.7) | 2.5 (1.4) | 0.002 |
| Nothing better than to vape now | 3.9 (0.9) | 2.0 (1.0) | <0.001 |
| Would vape if possible | 5.8 (1.5) | 3.3 (2.1) | 0.002 |
| Would control thing better | 2.5 (1.5) | 1.5 (0.9) | 0.02 |
| All I want is an e-cigarette | 3.4 (1.3) | 1.6 (1.0) | <0.001 |
| Urge for e-cigarette | 4.6 (1.8) | 2.2 (1.5) | 0.002 |
| An e-cigarette would taste good | 5.1 (1.5) | 2.8 (1.6) | 0.001 |
| Would do anything for an e-cigarette | 2.4 (1.6) | 1.3 (0.6) | 0.03 |
| Vaping would make me less depressed | 2.3 (1.5) | 1.2 (0.6) | 0.02 |
| Will vape and soon as possible | 4.8 (1.8) | 3.3 (2.1) | 0.02 |
| QSU total score (of 7) | 3.2 (1.2) | 2.2 (1.1) | <0.001 |
| PANAS | | | |
| PANAS positive affect score (of 50) | 26.4 (6.3) | 26.5 (6.8) | 0.99 |
| PANAS negative affect score (of 50) | 13.6 (3.7) | 11.2 (1.5) | 0.03 |

Ces résultats montrent bien que la cigarette électronique est efficace pour délivrer la nicotine, et pour atténuer les symptômes de sevrage, et pourrait donc aider les fumeurs à arrêter de fumer, même s'il sera difficile de le démontrer dans un essai clinique compte tenu de la diversité des systèmes utilisés (ce qui compliquerait énormément le plan expérimental).

- **La polémique engendrée par le rapport du Public Health England.**

Un Editorial du Lancet (<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2815%2900042-2.pdf>) a créé une polémique, non pas sur le contenu des 111 pages du rapport basé sur 185 références, mais sur une seule de ces références, celle qui a été mise en avant par la presse, le fait que le risque associé à l'utilisation de la cigarette électronique serait 95% moins élevé que le risque lié à la consommation de cigarettes. De plus l'Editorial du Lancet a principalement porté sur de possibles conflits d'intérêts de certains auteurs de cette évaluation du risque.

Les auteurs du rapport (<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2815%2900079-3.pdf>), Ann McNeill, Peter Hajek et Hayden McRobbie, pour ne citer qu'eux, on répondu à cette éditorial en insistant sur le fait que ce rapport ne parle pas uniquement de cette réduction du risque de 95%, mais aussi d'études des effets sur la population, sur la réglementation, et les problèmes de sécurité d'emploi. Ils défendent tout de même leur position sur la réduction du risque en disant : « L'estimation selon laquelle l'utilisation de la cigarette électronique est associée à un risque environ 95% moindre que celui lié à la consommation de cigarettes est basée premièrement sur le fait que les constituants de la fumée de tabac responsables des effets sur la santé sont soit absents de la vapeur de cigarette électronique, soit s'ils sont présents, sont à des taux très en-dessous de 5% par rapport à ceux retrouvés dans la fumée de cigarettes. Ensuite, que les constituants présents uniquement dans les liquides de cigarette électronique n'ont jamais été associés avec des risques sérieux pour la santé. Notre rapport met en évidence comment les fumeurs sont actuellement désinformés sur ces risques relatifs. »

La réponse de John Britton (<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2815%2900145-2.pdf>) : « ... Que le risque estimé par David Nutt et collègues soit de 95%, ou un peu plus, ou un peu moins, n'a aucun intérêt : la conclusion évidente c'est qu'elle [la cigarette électronique] est considérablement moins dangereuse. Les fumeurs ont besoin d'autant de choix que possible pour sortir du tabagisme, et la cigarette électronique en est un. On doit reconnaître au Public Health England d'avoir fait preuve de sens commun à ce propos, et de donner aux fumeurs un message clair sur le fait que passer à la cigarette électronique réduira substantiellement leurs risques qu'ils maintiendront s'ils continuent de fumer. »

et celle de Riccardo Polosa (<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2815%2900133-6.pdf>) qui soutient l'évaluation faite dans l'étude de David Nutt et collègues, une analyse décisionnelle multicritère comme il est souvent procédé pour évaluer des risques lorsque l'on n'a pas suffisamment de données, en particulier à long terme. Il se défend aussi sur la critique que l'on a fait selon laquelle il aurait des conflits d'intérêt.

La seconde polémique dans le BMJ, lancée par McKee et Capwell : <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h4863.long> (l'article n'est accessible qu'avec abonnement), mais les réponses sont en accès libre : <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h4863/rapid-responses>

- **Association entre l'utilisation de la cigarette électronique et l'initiation au tabagisme chez les adolescents.**

Leventhal AM et al. JAMA. 2015 Aug 18;314(7):700-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284721>

Editorial par Nancy Rigotti : <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2428937>

L'article de Leventhal et al. a cherché à montrer si le fait d'essayer la cigarette électronique, pour un jeune n'ayant jamais fumé, pouvait conduire à la consommation de cigarettes 6 ou 12 mois plus tard.

Pour cela ils ont recruté des adolescents de 14 ans (équivalent classe de 3ème) dans 10 écoles de la région de Los Angeles (USA). Des questionnaires ont été remplis en classe (ou par téléphone ou internet pour ceux n'étant pas à l'école le jour de l'enquête). L'enquête a eu lieu à l'automne 2013, puis 6 mois (printemps 2014) et 12 mois (automne 2014) plus tard. Toutes les questions concernant l'utilisation de tabac (différents produits) ou de cigarette électronique étaient simplement binaires (oui ou non) concernant l'utilisation au cours des 6 derniers mois. Les données socio-démographiques, environnementales (milieu familiale, statut tabagique familial, statut

tabagique des pairs), et de personnalité (santé mentale, traits de personnalité, profil psychologique lié à la prise de risque, utilisation de substances illicites etc...) ont aussi été recueillies.

Les données ont été collectées chez 3383 (99,6% de ceux ayant accepté avec accord parental) adolescents lors du premier questionnaire, puis 3293 (97%) à 6 mois, et 3282 (96,6%) à 12 mois. Les données ont été analysées par régression logistique. Sur cet échantillon, 2558 n'avaient jamais fumé et 768 avaient déjà fumé. Parmi ceux n'ayant jamais fumé lors du premier questionnaire, 2709 n'avaient jamais essayé la cigarette électronique et 617 l'avaient essayé.

Ceux ayant essayé la cigarette électronique lors de la ligne de base étaient plus susceptibles d'avoir essayé un produit du tabac 6 et 12 mois plus tard (30,7% vs 8,1% à 6 mois, et 25,2% vs 9,3% à 12 mois ; OR=4,27 ; IC 95% 3,19-5,71 dans une analyse non ajustée sur les facteurs confondants) que ceux ne l'ayant pas essayé. Dans un modèle de régression ajusté sur les facteurs confondants, le fait d'avoir essayé la cigarette électronique lors de la ligne de base était associé à l'utilisation de tabac 6 ou 12 mois plus tard (OR=2,73 ; IC 95% 2,00-3,73). Les analyses par produit du tabac ont montré que le fait d'avoir essayé la cigarette électronique lors de la ligne de base était associé à l'utilisation de cigarette (OR=2,65 ; 1,73-4,05), de cigare (OR=4,85 ; 3,38-6,96), et de narghilé (OR=3,25 ; 2,29-4,62), et avec le nombre de produits du tabac utilisés (OR=4,26 ; 3,16-5,74). Les auteurs notent que le fait d'avoir essayé un produit du tabac était lié en analyse non ajustée à une plus faible éducation des parents, à la consommation de tabac des pairs, à l'impulsivité, l'utilisation d'autres substances, à un comportement délinquant, et aux attentes par rapport au fait de fumer. Ils notent aussi que ces variables étaient aussi associées à l'utilisation de la cigarette électronique lors de la ligne de base.

Une autre analyse a aussi été faite, mais n'est que résumée dans le texte de l'article, et renvoie à des données supplémentaires sur le site internet du journal. Utilisant la même procédure, ils ont fait l'analyse complémentaire, à savoir le risque d'utiliser la cigarette électronique 6 et 12 mois plus tard, chez ceux qui avaient essayé un produit du tabac lors du premier questionnaire. Les résultats montrent que ceux ayant essayé un produit du tabac étaient plus susceptibles d'avoir essayé la cigarette électronique (37,7% vs 8,6% à 6 mois, et 29,1% vs 6,6% à 12 mois) que ceux n'ayant pas essayé de fumer.

Les auteurs reconnaissent qu'il ne s'agit pas là d'un lien de causalité, mais seulement de corrélations, et que d'autres études seront nécessaires pour établir un tel lien. Ils pointent le fait que cette étude n'a pas mesuré la consommation, mais seulement demandé si les jeunes avaient utilisé ou non un produit. Il n'y a aucune donnée permettant de savoir si l'expérimentation (qu'elle soit avec le tabac ou la cigarette électronique) a donné lieu à une consommation régulière par la suite. Concernant la cigarette électronique, on ne sait même pas si celles utilisées contenaient ou non de la nicotine.



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

congrès

Tabac et Qualité de Vie

9^{ème} Congrès national
Société Française de Tabacologie

5 et 6 novembre 2015 - Toulouse
Centre de Congrès Pierre Baudis
11 esplanade Compans Caffarelli



<http://www.sft2015.com/>

THE E-CIGARETTE SUMMIT

Science, Regulation & Public Health

The Royal Society ■ London ■ November 12th 2015

<http://www.e-cigarette-summit.com/>

PRÉ-PROGRAMME

RENCONTRE RÉGIONALE à l'Initiative de l'ARS Rhône-Alpes, organisée par le Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions (RESPADD) et l'Institut de promotion de la prévention secondaire en addictologie (IPPSA) en partenariat avec la Fédération Addiction et le Rectorat de Lyon.

JEUNES & CONDUITES À RISQUE : les défis de la prévention

13 NOVEMBRE 2015
9h30-14h30
Agence régionale de santé Rhône-Alpes
241 rue Garibaldi, Lyon 3^e arrondissement
Informations et inscriptions : www.respadd.org

A l'initiative de l'ARS Rhône-Alpes, le Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions (RESPADD) et l'Institut de promotion de la prévention secondaire en addictologie (IPPSA) organisent le 13 novembre prochain, en partenariat avec la Fédération Addiction et le Rectorat de Lyon, une rencontre régionale intitulée : "Jeunes et conduites à risque : les défis de la prévention".

[Consulter le pré-programme](#)

JOURNÉES EUROPÉENNES de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE de CARDIOLOGIE

13-16 janvier 2016
Paris
Palais des Congrès
Porte Maillot

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

PDF

www.cardio-online.fr
#JESFC

Tabagisme, nicotine et maladies cardiovasculaires

Session commune

Fédération Française de Cardiologie/Société Francophone de Tabacologie/SFC

Vendredi 15 Janvier 2016 - Salle 242 AB 08:30-10:00

Modérateurs : Nathalie WIRTH (Nancy) - Jean-Yves ARTIGOU (Paris)

08:30 - 08:50 : **Comment et pourquoi quantifier l'exposition à la fumée de tabac ?**

Laurence GALANTI- Yvoir, Belgique

08:50 - 09:10 : **Nicotine et sport : un produit dopant ? Etat des lieux**

Gérard MATHERN - Saint-Chamond

09:10 - 09:30 : **Tabagisme et insuffisance cardiaque**

Daniel THOMAS - Paris

09:30 - 09:50 : **L'e-cigarette: où en est-on ?**

Bertrand DAUTZENBERG - Paris

A vos agendas ...



JOURNEE REGIONALE DE TABACOLOGIE 2016
Le Jeudi 28 janvier à Rennes

Thème : TABAC et VIH

Maison des associations, esplanade Charles de Gaulle
Contact : @ tabacologie@chu-rennes.fr
Tel : 02 99 28 37 10

offre d'emploi

L'équipe de tabacologie de l'Hôpital Tenon cherche un médecin tabacologue pour 4 vacances de consultation, à pourvoir dès Novembre 2015.

Le poste est proposé aux médecins thésés intéressés ou justifiant d'une expérience en tabacologie. L'activité est articulée autour de 3 axes principaux:

- consultations externes
- consultation de liaison
- participation aux activités du service : ateliers « prise en charge du tabac en périopératoire », « tabac et femmes enceintes » et « tabac au cours de l'hospitalisation en psychiatrie ».

Pour toute précision, vous pouvez contacter le Dr Anne-Marie Ruppert, responsable de l'unité :

anne-marie.ruppert@tnn.aphp.fr ; tél : 01 56 01 78 47 ; UF de tabacologie, Service de pneumologie, Hôpital Tenon, 75020 Paris.

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.

[Sapin annonce qu'aucune hausse du tabac «n'est prévue» par le gouvernement](#)

[La cigarette électronique est moins toxique que le tabac dit le Fédéral](#)

[Le conseil supérieur de la santé belge propose d'autoriser la vente de nicotine pour les e-cigarettes](#)

[Patches, colis, passeports : les propositions d'un député pour sauver les buralistes](#)

[Tabac : la mission Barbier veut gonfler la marge des buralistes](#)

[Tabac : le trafic illégal organisé par un site belge démantelé](#)

[Le nombre de victimes du tabagisme en Chine pourrait doubler à 2 millions en 2030](#)

[Les ventes de tabac repartent timidement à la hausse](#)

[Cigarettes électroniques : de « nombreuses anomalies » sur la sécurité relevées](#)

[Cigarettes électroniques : plus de 100 000 produits retirés de la vente par la DGCCRF](#)

[L'exposition précoce au tabac provoquerait des troubles du comportement chez l'enfant](#)

[Contre le tabagisme, 120 médecins soutiennent la cigarette électronique](#)

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