



CIGARETTES À TAUX RÉDUIT EN NICOTINE :

ÉTAT DES LIEUX GÉRARD PEIFFER

Pneumologue Tabacologue
CHR Metz-Thionville Hôpital de Mercy –METZ

peifferg@aol.com

Le Tabac : impitoyable tueur silencieux

■ Que proposer ?

- Limiter l'initiation tabagique
- Promouvoir le sevrage tabagique
- Favoriser le contrôle du tabac

■ Ou réduire les risques :

 The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. (1994). *N Engl J Med*, 331(2), 123-125.



Rapport OMS 2018

REPORT

Consultation on Tobacco Addictiveness Reduction Measures

Berlin, Germany
15-16 May 2018



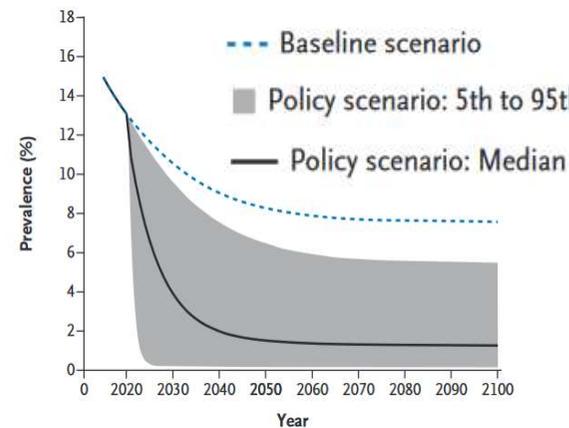
Report: Consultation on Tobacco Addictiveness Reduction Measures, Berlin, Germany, 15–16 May 2018. Geneva; World Health Organization and the Secretariat of the WHO Framework Convention on Tobacco Control, WHO; 2018;

Le rôle-clef de la nicotine

- Cigarettes conçues pour maximiser l'apport de nicotine ► actions pharmacologiques ► **dépendance** (Surgeon General, 2014).



- Réduire la teneur en nicotine des cigarettes :
- A un taux non addictif ou minimisant fortement l'addiction
- Objectifs :
 - Eviter que des millions de jeunes ne deviennent fumeurs
 - Permettre aux 2/3 des fumeurs qui souhaitent arrêter, un sevrage plus facile



**En 2100,
> 33 millions ne
deviendraient pas
fumeurs**

Prévalence du tabagisme

Apelberg

Apelberg BJ, et al. N Engl J Med. 2018;378(18):1725-1733.

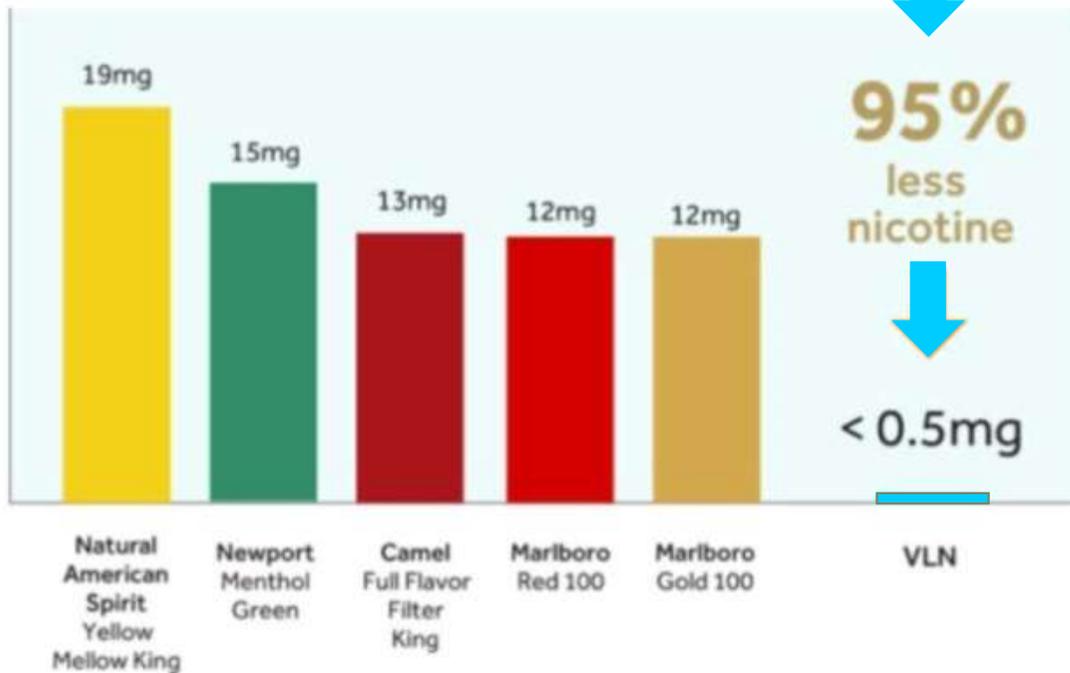
www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-plans-proposed-rule-reduce-addictiveness-cigarettes-and-other-combusted-tobacco



Cigarettes à faible teneur en nicotine : 95% de nicotine en moins



<0.5mg of nicotine per cigarette



With 95% less nicotine, VLN® is the only FDA Authorized cigarette designed to help you smoke less.
En modifiant génétiquement les racines de plants de tabac

**Source: 22nd Century Group's MRTP Application to the FDA*

Etudes sur la réduction de teneur en nicotine ?

En baissant le taux de nicotine :

■ Quid des intentions d'essayer la cigarette (chez le naïf en nicotine) ?

■ Quid de l'effet renforçant du tabagisme ?

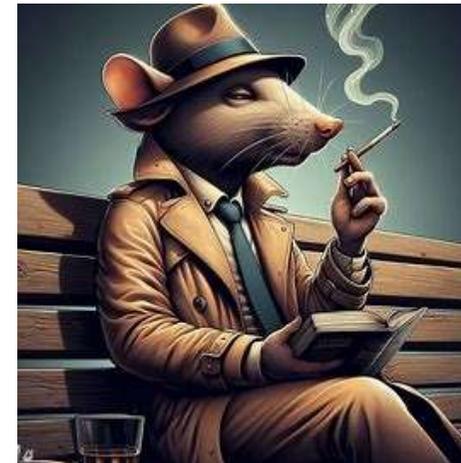
- Fumer réduit les émotions négatives, augmente l'énergie, l'attention et facilite les interactions sociales
- Avec moins de nicotine : quelles conséquences ?
(Copeland)

■ *Etudes chez l'homme :*

- Pour raisons éthiques, pas ou peu d'études chez des sujets « naïfs en nicotine »
- Toujours des travaux chez des fumeurs réguliers

■ *Chez l'animal:* si teneur faible en nicotine

- ▶ Auto-administration plus rare de la nicotine
- ▶ Temps plus long pour établir l'auto-administration





- 1 Bénéfices potentiels
- 2 Dommages potentiels
- 3 Impact dans certaines sous-populations de fumeurs



1 Bénéfices potentiels



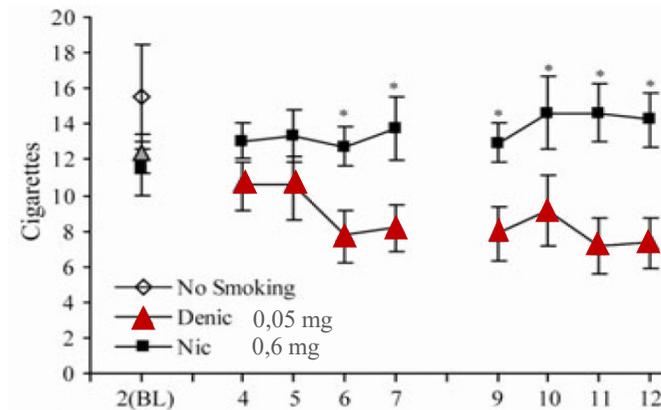
- Réduction de la dépendance (Klemperer)
- Diminution de l'intensité du tabagisme
Cigarette dénicotinisée ► **réduction immédiate de 1.7 cigarettes/jour** comparée à la cigarette habituelle ►
Dans le temps ► **baisse supplémentaire de 3.5 autres cigarettes/jour.** (Donny)
Donc pas de compensation observée

■ Augmentation des tentatives de sevrage tabagique (ST) :

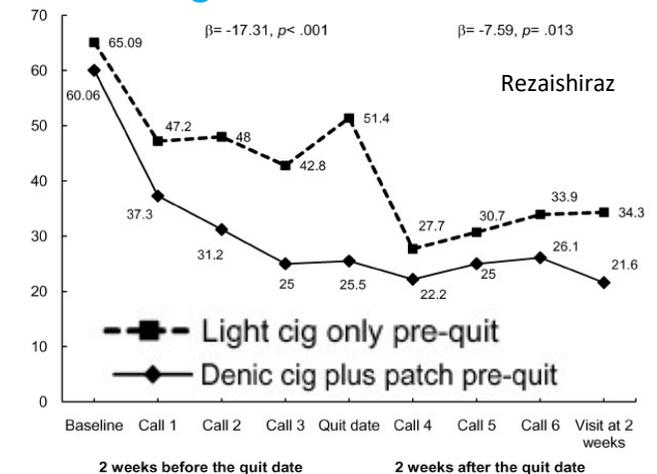
- Six doses différentes de nicotine pendant 6 semaines : **les plus susceptibles* d'avoir tenté d'arrêter dans les 30 jours post-étude avec teneur en nicotine la plus faible (0,4 mg/g) / cigarettes à forte teneur (Donny)**
- Fumeurs > 20 cigarettes/j : 2 sem. de cigarettes à **faible teneur** combinées à un **patch** de nicotine **réduisent mieux les envies de fumer** ► **sans augmenter* les taux de ST / patch seul (Rezaishiraz) ►**

Klemperer EM, et al. *Addiction*. 2019;114(9):1639-1650.

Donny EC, et al. *Addiction*. 2007;102(2):324-34



Combined craving score



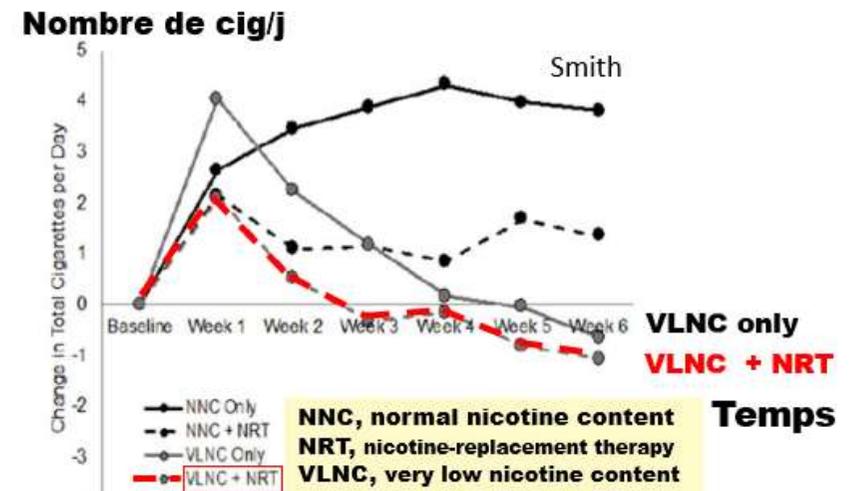


2 Dommages potentiels





- Après 5 jours de cigarette faible teneur, suppression de certains symptômes de sevrage (envie de fumer), **mais persistance d'autres symptômes (troubles de l'attention, agitation, appétit accru (Buchhalter), avec prise de poids chez certaines personnes ≡ au ST classique (Rupprecht)**
- Utilisation **cigarette faible teneur + TSN** pourrait améliorer les taux de ST (Smith) ►
- **Risques de recherche d'autres produits**, si cigarettes normales non disponibles
 - ajout de nicotine à leurs cigarettes
 - ou rajout de e-liquides
 - ou recherche de cigarettes normales sur un marché illicite (Denlinger-Apte)
 - nouveaux risques
- Campagnes éducatives **pour corriger les fausses idées** (ex : cigarettes faible teneur toujours nocives / Nicotine considérée comme agent cancérigène (O'Brien))





3

Impact des cigarettes à contenu réduit en nicotine dans certaines sous-populations de fumeurs



Personnes avec comorbidités psychiatriques (1)



- Tabagisme très intense, théorie de l'« automédication » : la nicotine très très renforçante car module l'humeur et atténue différents symptômes perturbateurs (Underner)
- Etude Higgins : N= 775 fumeurs;
254 cigarettes contrôles,
235 low-nicotine (2.4mg),
286 very-low nicotine (0,4 mg)

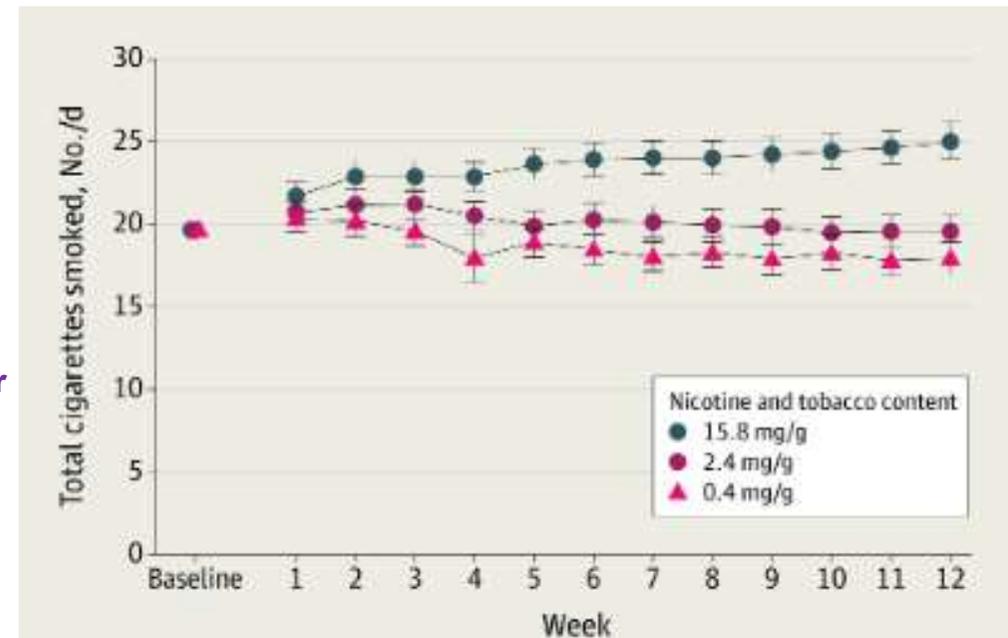
Résultats :

Baisse du nombre de cigarettes fumées avec faible teneur

Adjusted mean difference (95% CI) vs control:

Low nicotine: -5.33 (95% CI, -7.41 to -3.26) CPD

Very low nicotine: -7.54 (95% CI, -9.51 to -5.57) CPD



Underner M, et al. Arrêt et réduction du tabac chez le patient souffrant de schizophrénie. *Encephale*. 2019;45(4):345-356.

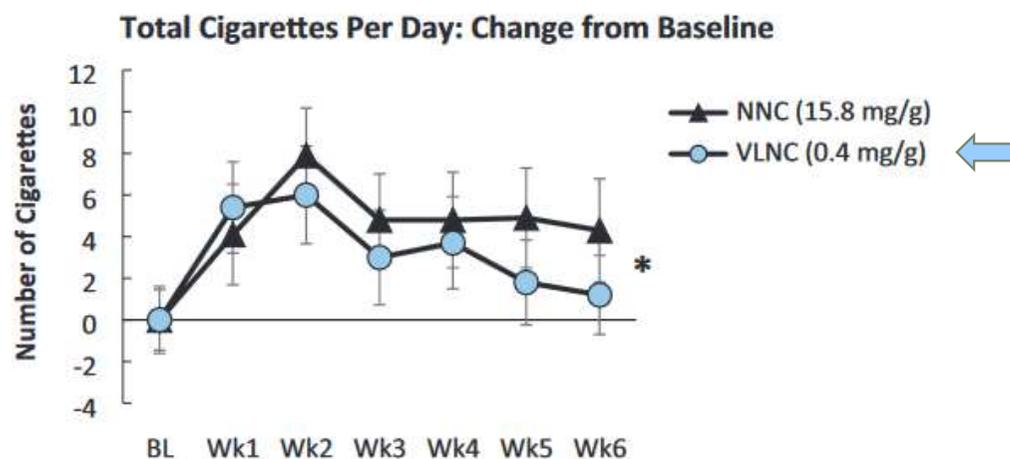
Higgins ST, et al. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2019311.



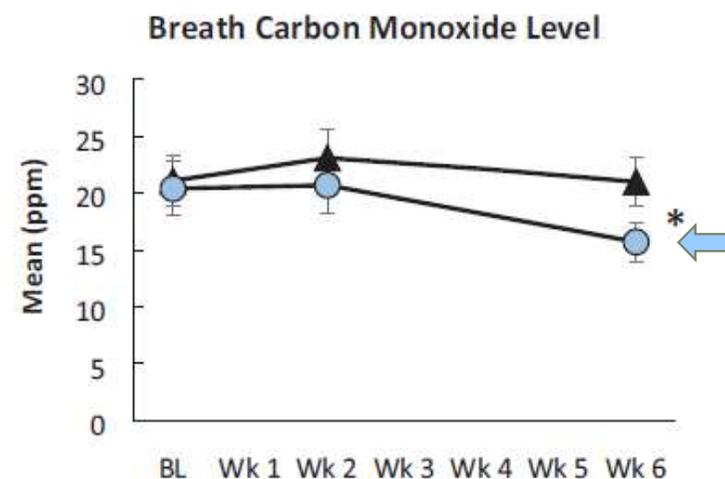
Personnes avec comorbidités psychiatriques (2)



- Patients psychiatriques assignées à des cigarettes à faible teneur / cigarettes normales (Tidey, Foulds) :



Diminuent leur consommation de cigarettes



Diminuent leurs niveaux de CO expiré / cigarettes à nicotine normale

- Selon Gaalema et al. : “may help mitigate the mood-disrupting effects of initial abstinence” and “longer-term abstinence may produce “psychiatric improvement rather than worsening.”

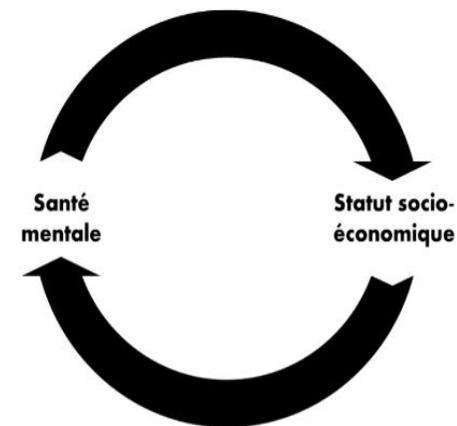
Tidey JW, et al. Nicotine Tob Res. 2019;21(Suppl 1):S38-S45.

Foulds J, et al. PLoS One. 2022 Nov 2;17(11):e0275522.

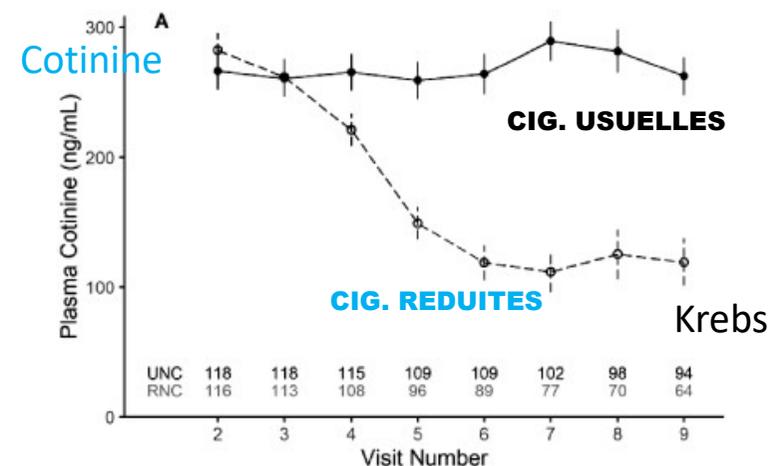
Gaalema DE, et al. Nicotine Tob Res. 2019;21(Suppl 1):S29-S37.



Patients avec faible niveau socio-économique (NSE)



- Le tabac : un marqueur social en France et les pays aisés; patients avec forte dépendance à la nicotine.
- Plusieurs essais de cig. à teneur réduite dans ces populations :
 - Higgins 2017 et 2020 : lorsque les participants NSE passent à des cigarettes à 2,4 mg ou 0,4 mg de nicotine ► **baisse du taux de tabagisme et de la gravité de leur dépendance**
 - Réduction **progressive de nicotine** sur 33 semaines et personnes à faible NSE (Krebs)
 - Cig. à teneur réduite ► **fument moins**
 - **Cotinine plus basse**
 - **Recherches d'autres sources accessibles de nicotine** pour minimiser les conséquences.



Merson F, Perriot J, Underner M, Peiffer G, Fioulaine N. Sevrage tabagique des fumeurs en situation de précarité sociale. Rev Mal Respir. 2014 ;31(10):916-36.

Higgins ST, et al. JAMA Psychiatry. 2017 ;74(10):1056-1064.

Higgins ST, et al. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2019311.

Krebs NM, et al. Nicotine Tob Res. 2021 ;23(6):992-1001.



Jeunes et petits fumeurs



■ Jeunes fumeurs :

- Adolescence : période de **haute sensibilité aux effets renforçateurs de la nicotine**.
- Adolescent fumant des cig à contenu réduit
 - ▶ **Réduction moins nette des effets négatifs** (Kassel)
 - ▶ **Réduction des effets positifs** de la cigarette, quelques troubles de l'attention transitoires / cig. normales (Faulkner)
 - ▶ Après 6 sem. cig à contenu réduit : consommation/j diminuée par rapport au même protocole chez des anciens fumeurs ▶ **réduction rapide du renforcement + chez ces jeunes** (Cassidy)

■ Petits fumeurs:

Dans ce groupe, essais avec cig. à contenu réduit ▶ retrouve une **baisse significative (> 50%) du nombre de cigarettes quotidiennes, comme chez les plus gros fumeurs** (Shiffman)

Peiffer G, Underner M, Perriot J. Tabac et adolescents. Rev Prat Med Gen 2023; 37(1080);413-5.

Underner M, Peiffer G. Petits fumeurs et fumeurs intermittents. Rev Mal Respir. 2010 ;27(10):1150-63.

Kassel JD, et al. J Abnorm Psychol. 2007 Aug;116(3):543-53. Faulkner P, et al. Neuropsychopharmacology. 2017 ;42(8):1610-1618.

Cassidy RN, et al. Drug Alcohol Depend. 2018 Jul 1;188:153-160. Shiffman S. Nicotine Tob Res. 2009 Feb;11(2):122-5.



FDA Autorisation Décembre 2021 Lancement Avril 2022



Health officials authorize low-nicotine cigarettes for public sale

- Début vente dans 150 magasins de Circle K à Chicago
- Puis diffusion dans les 7000 établissements dans 48 états.
- Phase-pilote, prévue pour une durée de 3 à 6 mois.
- Combat judiciaire acharné de Big Tobacco



Fabricant américain 22nd Century
FDA : « produit du tabac à risque modifié »
(Modified Risk Tobacco Product / MRTP).

[FDA Announces Plans for Proposed Rule to Reduce Addictiveness of Cigarettes and Other Combusted Tobacco Products](#), FDA



Et depuis la commercialisation ?

■ Visibilité moins importante au sein des points de vente :

- Plus de publicités à l'extérieur qu'à l'intérieur des magasins.
- Dans les étals, les VLN systématiquement placées aux côtés des cigarettes classiques, et voisines des cigarettes électroniques (17 %), des sachets de nicotine (7 %)
- Jamais placées sur le rayon le plus visible.

■ Prix des VLN : 10,90 \$, contre 11,18 \$ pour un paquet de Marlboro: pas vraiment moins chères. Des remises proposées aux membres du Circle K Tobacco Club

■ 3 arguments commerciaux autorisés par la FDA :

- A savoir « 95 % de nicotine en moins », « vous aide à réduire votre consommation de nicotine » et « réduit fortement votre consommation de nicotine ».
- La formule « *vous aide à moins fumer* » ne devait être utilisée qu'en coprésence de l'une des précédentes mentions citées, mais la plus présente, sans que figure les autres mentions.

■ Dérogation à l'interdiction des arômes menthol



Henriksen L, et al. Rapid-response surveillance of the first US test market for VLN cigarettes. *Tob Control*. 2023 Mar 16;tc-2022-057888. doi: 10.1136/tc-2022-057888.



Quelques références bibliographiques :



- Cassidy RN, et al. The Impact of Reducing Nicotine Content on Adolescent Cigarette Smoking and Nicotine Exposure: Results From a Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res.* 2023 Apr 6;25(5):918-927. doi: 10.1093/ntr/ntac279.
- Cohn AM, et al. Impact of a reduced nicotine standard on young adult appeal for menthol and non-menthol cigarettes. *BMJ Open.* 2022 Nov 21;12(11):e067694. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067694.
- Foulds J, et al. The effects of reduced nicotine content cigarettes on biomarkers of nicotine and toxicant exposure, smoking behavior and psychiatric symptoms in smokers with mood or anxiety disorders: A double-blind randomized trial. *PLoS One.* 2022 Nov 2;17(11):e0275522. doi: 10.1371/journal.pone.0275522.
- Donny EC, White CM. A review of the evidence on cigarettes with reduced addictiveness potential. *Int J Drug Policy.* 2022 Jan;99:103436. doi: 10.1016/j.drugpo.2021.103436.
- Klemperer EM, et al. Smoking abstinence and cessation-related outcomes one month after an immediate versus gradual reduction in nicotine content of cigarettes. *Prev Med.* 2022 Dec;165(Pt B):107175. doi: 10.1016/j.ypmed.2022.107175.



Conclusions :

réduire le taux de nicotine dans les cigarettes : une mesure parmi un ensemble de mesures connues



- Réduction du niveau de nicotine (pour les rendre moins renforçantes) :
 - Chez jeunes naïfs de tabac ► diminution potentielle de la probabilité de fumer régulièrement.
 - Chez des fumeurs actuels ► augmentation potentielle de la probabilité d'arrêt.
- Après la réduction de la nicotine, la réaction d'un fumeur variable :
 - Continuer à utiliser des cigarettes à faible teneur en nicotine
 - Rechercher des cigarettes « illicites » avec nicotine à dosage normal
 - Arrêter de fumer
 - (f) de la variété de combinaisons de facteurs personnels et contextuels.
- Nécessité d'une bonne :
 - Accessibilité des autres produits à base de nicotine (sinon risque de marché noir) et favoriser l'aide au sevrage.
 - D'étendre la norme réduction de nicotine à d'autres produits du tabac brûlés (pe petits cigares, vapoteuses...)
- **Tout ce qui minimize le potentiel addictogène des cigarettes est bénéfique !**

Reducing Nicotine = Fewer Smokers



Decreasing nicotine in cigarettes could result in 5 Million fewer smokers within one year.

And prevent 33 Million from ever becoming a smoker. **FDA**



Questions ?