

Le vapotage
est-il un outil de sevrage
possible chez les
patients cardiaques ?

Daniel THOMAS



Déclaration de liens d'intérêts des trois dernières années:

Participation comme conférencier à des réunions organisées par les *laboratoires Pfizer*



“Les meilleures estimations montrent que les cigarettes électroniques sont 95 % moins nocives pour la santé que les cigarettes”

Duncan Selbie, Directeur Général de PHE

2015



Royal College of Physicians



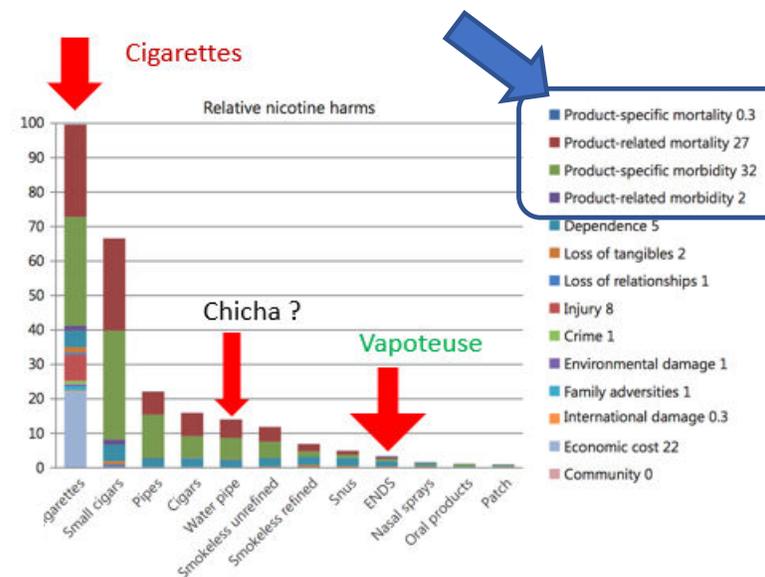
Public Health England

Public Health England. 2015.

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/Ecigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf

Affirmation reposant sur « l'estimation » de 12 experts
 Seulement 4 critères « santé » sur 14 critères

Nutt DJ et al. Eur Addict Res 2014;20:218–225



2021 - 11

“ L'utilisation des ENDS modernes pourrait être un tiers aussi nocif pour la santé que le tabagisme ”

Selon les **niveaux relatifs de biomarqueurs** (ENDS vs tabagisme)

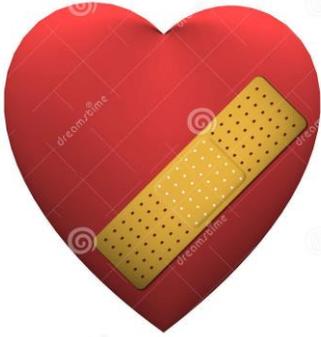
Wilson N et al. BMC Public Health 2021;21:2038

2022 - 09

“Il paraît prématuré de faire une estimation quantitative de la nocivité relative pour la santé des ENDS modernes”

Wilson N et al. BMC Public Health 2022; 22: 1788

Que faut-il en penser concernant **les patients cardiaques?**



Le tabac est un risque que vous pouvez éviter à votre cœur.
Parlez-en à votre médecin.

Préambule

1/ que compare-t-on?



Vapoteur
versus
« fumeur »



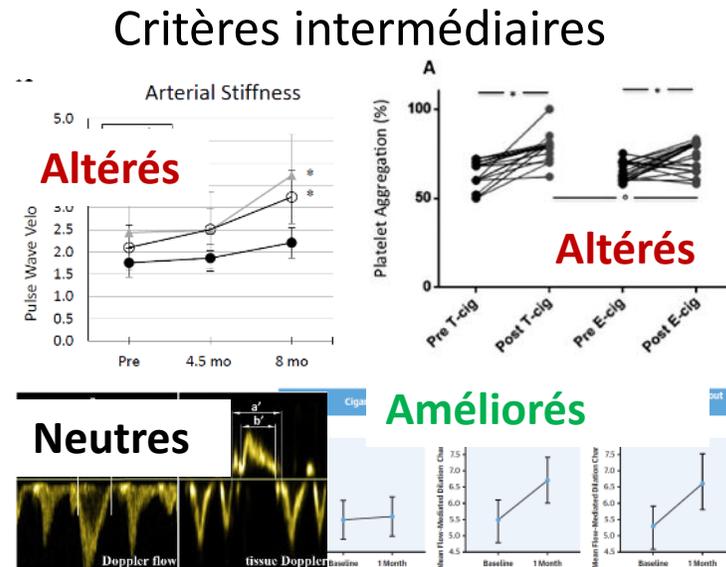
Vapoteur
versus
« non vapoteur
non fumeur »



Fumeur *versus* « non vapoteur, non fumeur »

Préambule

2/ distinction entre modifications de **critères intermédiaires** et modifications de **risque**?



Risque en pratique clinique



Améliorés ou inchangés par rapport à l'effet du « tabac »
 Altérés ou neutres par rapport à une non exposition

3/ analyse des effets sur « **temps court** » (sevrage) ? ou « **temps long** » (vapoteur « à vie ») ?

Une littérature abondante...

...2019-2022 ?

Données
expérimentales

Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction

Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to E-Cigarettes

Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes With Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells

Short-Term Cardiovascular Effects of E-Cigarette Making a Stop-Smoking Attempt: A Randomized Controlled Trial

Is vaping better than smoking cigarette

Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health

The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies

An updated overview of e-cigarette impact on human health

Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys

Association Between E-Cigarette Use and Cardiovascular Disease Among Never and Current Combustible Cigarette Users

Cardiovascular Outcomes Associated With Adult Electronic Cigarette Use

Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2)

Is it time to be concerned about the effects of e-cigarettes on cardiovascular health?

...avec des données et avis controversés

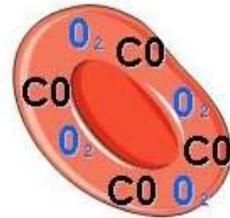
Atout majeur du vapotage au plan cardiovasculaire...**et non discuté!**



Pas de combustion = pas de monoxyde de carbone (CO)



=

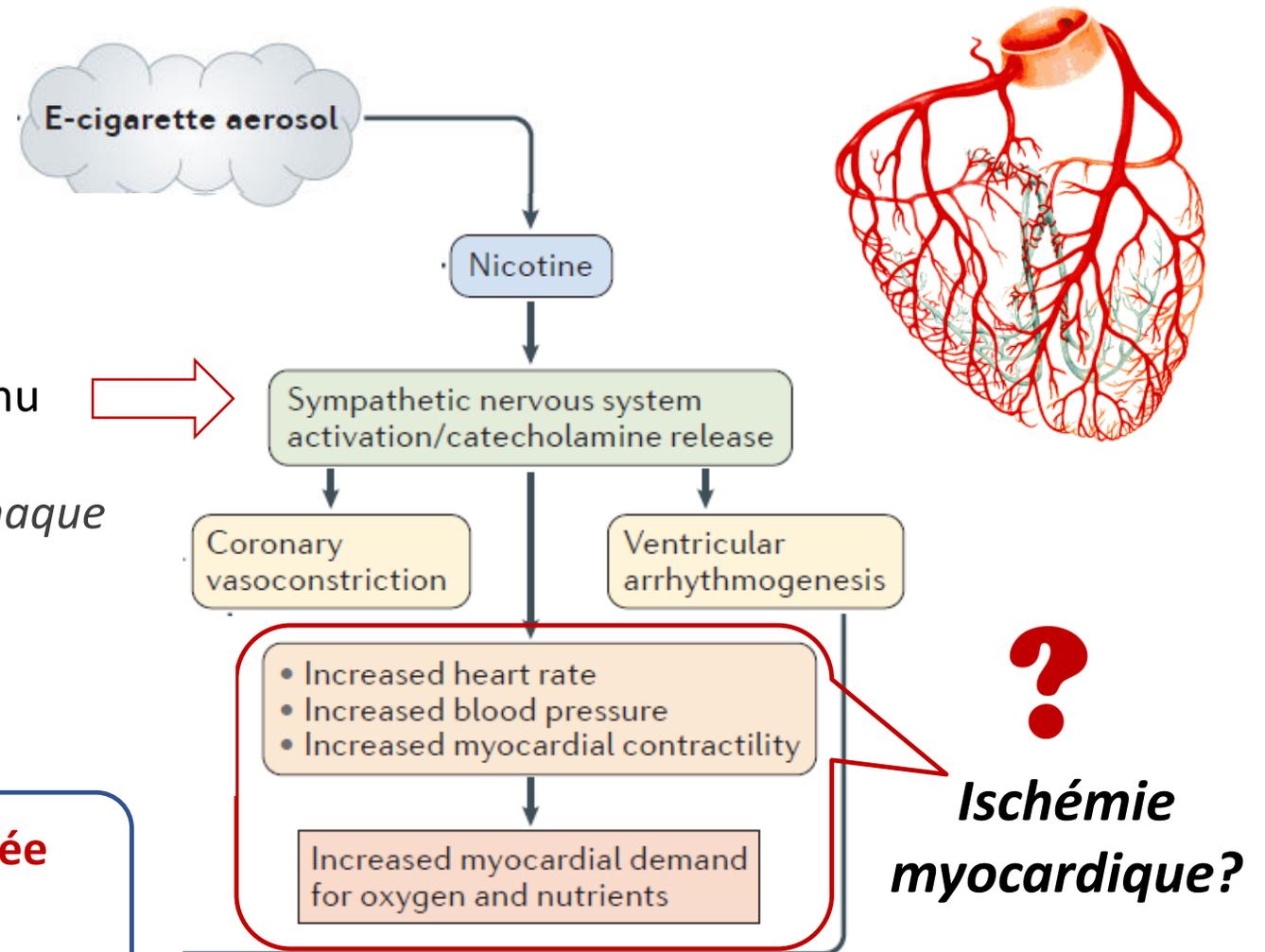


=



Impact de la **nicotine** ?

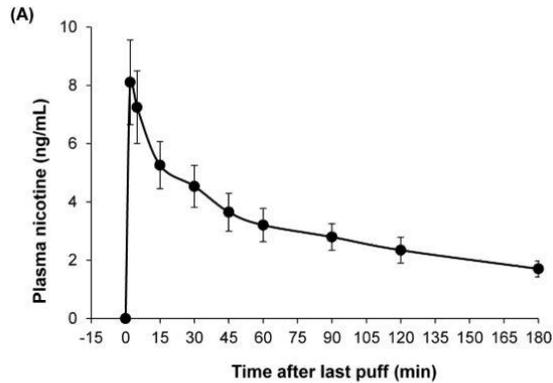
- L'impact de la nicotine du *tabac fumé*, est connu
- Il est **conditionné par les pics de nicotine à chaque cigarette fumée**
- La majorité des vapoteurs utilisent la nicotine
- **L'impact cardiovasculaire de la nicotine délivrée par une vapoteuse est-il différent?**



D'après Benowitz NL, Fraiman JB. *Nat Rev Cardiol.* 2017 ; 14: 447-456

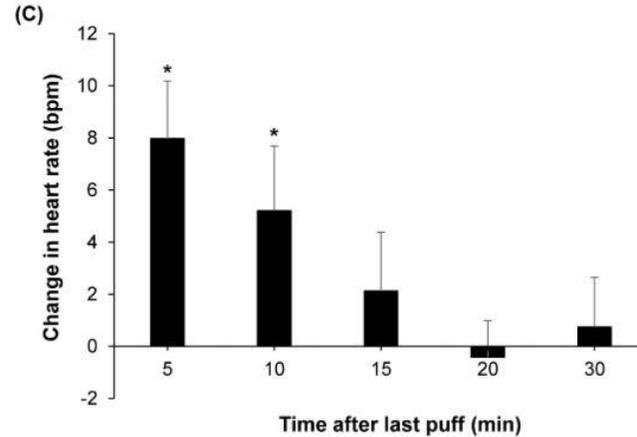
Biodisponibilité de la nicotine et fréquence cardiaque

Nicotine plasmatique moyenne chez des utilisateurs expérimentés

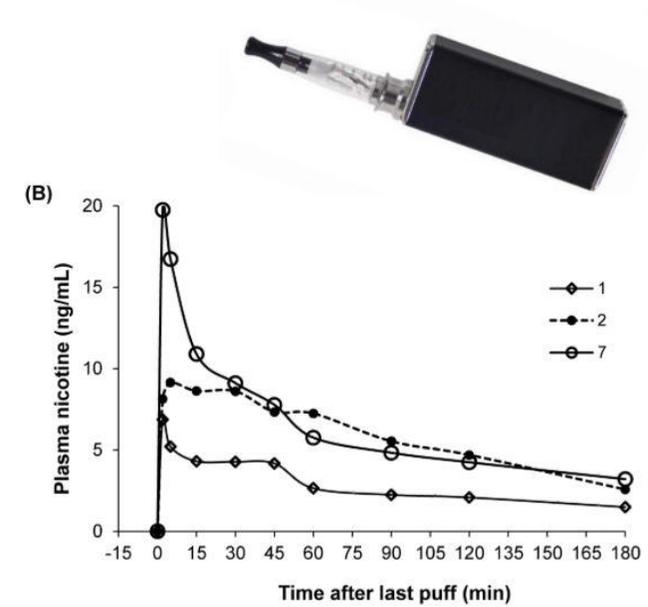


Pharmacocinétique proche de celle d'une cigarette

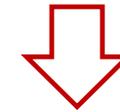
Vapoteuse de 3^{ème} génération



Modification moyenne dans la fréquence cardiaque après utilisation de la vapoteuse



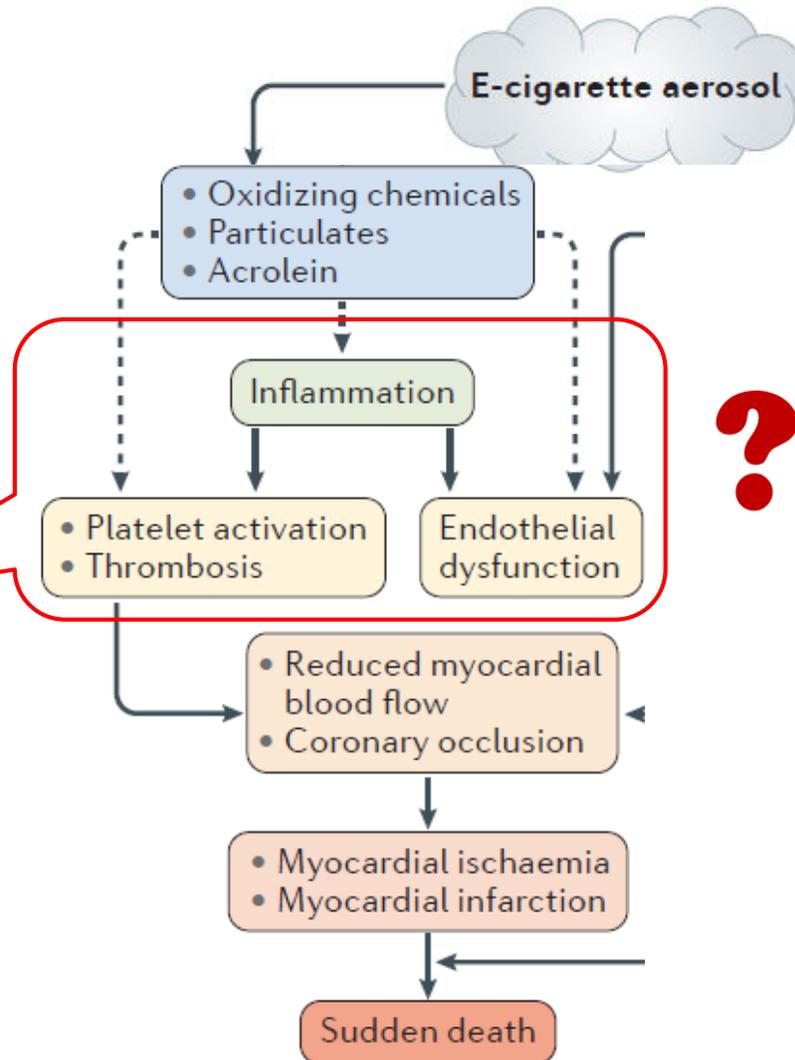
« Différence de profils »
Grande variabilité individuelle



Impact clinique potentiel chez les patients cardiaques, en particulier coronariens, difficile à anticiper ?

Impact des **autres composants** de l'aérosol de la vapoteuse?

**Syndrome
coronaire
aigu ?**



Limites des études disponibles +++

- Données essentiellement **expérimentales**
- Sur des **critères intermédiaires**
- En **situation aiguë**
- Problèmes **méthodologiques**

- Etudes cliniques **observationnelles**
- **Comparaisons** incomplètes:
«non exposition/**vapotage/cigarette**» ?
- Aucune étude sur effets à **long terme**?

D'après Benowitz NL, Fraiman JB. Nat Rev Cardiol. 2017 ; 14: 447-456



Etudes expérimentales – *biomarqueurs CV étudiés*

Table 1. Biomarkers of Cardiovascular Diseases by Vaping or E-Cigarette Exposure

Biomarker	Human/mouse	Biofluid	Post-exposure	Références
Arterial stiffness indices	Human			1,2
Pulse wave velocity	-	-	↑	1
Augmentation index corrected for heart rate	-	-	↑	1
Aortic pulse pressure	-	-	↑	1
Subendocardial viability ratio	-	-	↑	1
Blood pressure	-	-	↑	3,4
Abnormal pulse wave form	-	-	-	
Oxidative stress	Human	-	-	
Myeloperoxidase	-	Plasma	↑	1
8-iso-PGF2α	-	Serum	↑	5,6
NO bioavailability	-	Serum	↓	5,6
s-NOX2-dp	-	Serum	↑	5,6
Vitamin E	-	Serum	↓	5,7
Thioredoxin	-	Sputum	↑	
Endothelial dysfunction	Human	-		
FMD		-	↓	8
LDL-oxidizability/ ApoB		Plasma	↑	9
Platelet function	Human	-	-	
Activation	-	Plasma	↑	10,11
Aggregation	-	Plasma	↑	10,11
P-selectin	-	Plasma	↑↓	3,10,11
Platelet microparticles	-	Plasma	↑	3,12

Rigidité artérielle
Stress oxydant
Dysfonction endothéliale
Fonction plaquettaire

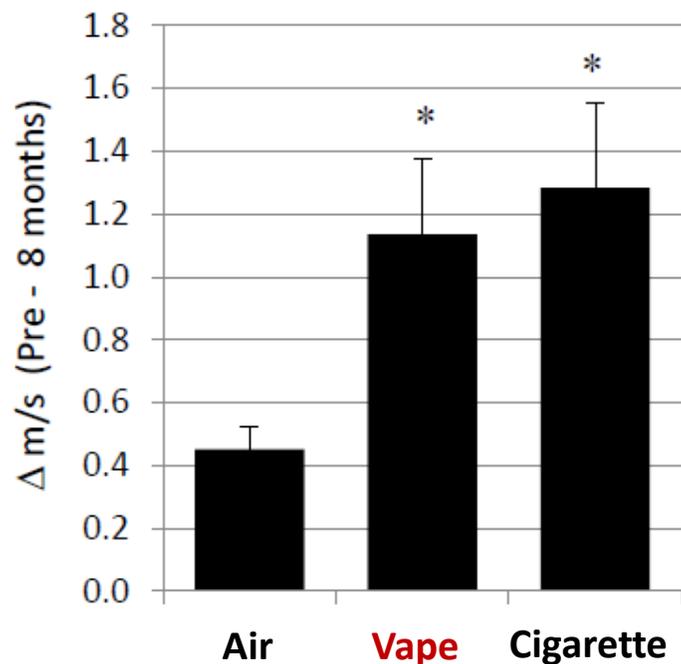
1. Chaumont M et al. Sci Rep 2018;8:10378.
2. Caporale A et al. Radiology 2019;293:97–106.
3. Kerr DMI et al. J Hypertens 2019;37:154–166.
4. McVeigh GE et al. Am J Med 1997;102:227–231.
5. Carnevale R et al. Chest 2016;150:606–612.
6. Nicholls SJ, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1102–1111.
7. Biondi-Zoccai G et al. J Am Heart Assoc 2019;8:e010455.
8. Klonizakis M et al. BMC Public Health 2017;17:293.
9. Moheimani RS et al. JAMA Cardiol 2017;2:278–284.
10. Hom S et al. Platelets 2016;27:694–702.
11. Nocella C et al. Am J Cardiol 2018;122:1477–1481.
12. Mobarrez F et al. Atherosclerosis 2020;301:93–100.

Tarran R et al. FUNCTION 2021, 2(2): zqab004

Etudes expérimentales *animales*

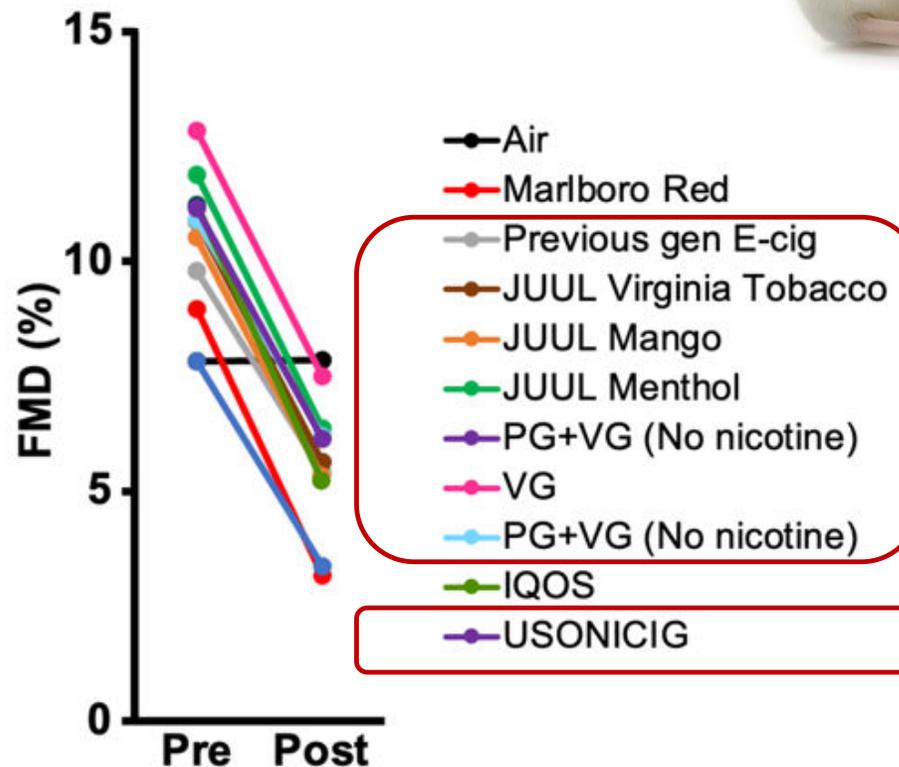


Rigidité aortique (PWV) Changement Pre-8 mois



Augmentation de la **rigidité aortique** explorée par la **vitesse de l'onde de pouls (PWV)**

Olfert IM et al. J Appl Physiol 2018; 124: 573-82



Altération de la fonction endothéliale par l'exposition aux aérosols de **TOUS les ENDS testés** (avec ou sans nicotine)

Rao P et al. Nicotine Tob Res 2022; 24:1055-62

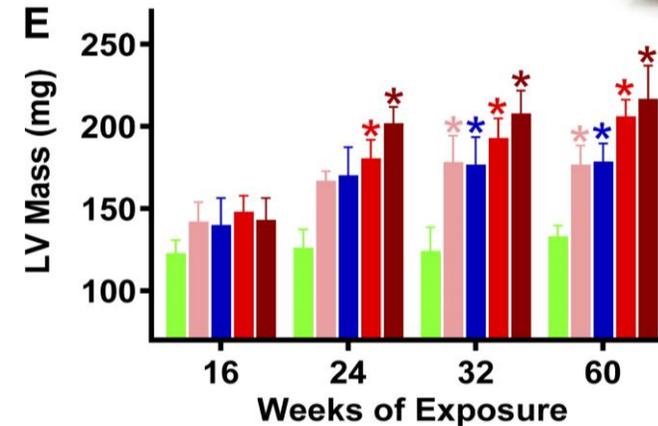
Etudes expérimentales *animales*

Augmentation de la masse du Ventricule Gauche

Comparable à 32 et 60 semaines

que les souris soient exposées à la fumée de cigarette
ou à l'aérosol d'une vapoteuse

Y compris **pour des expositions sans nicotine**



El-Mahdy MA et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2021; 320: H2112-H2129.

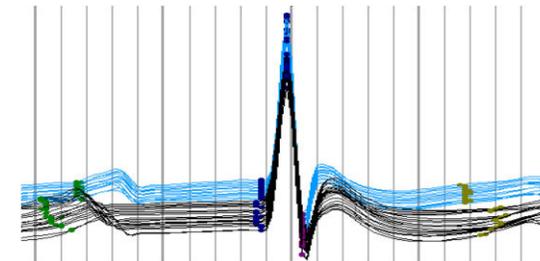
nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-33203-1>

**E-cigarettes and their lone constituents
induce cardiac arrhythmia and conduction
defects in mice**



Troubles du rythme et de la conduction

Carll AP et al. Nature Communications 2022; 13: 6088

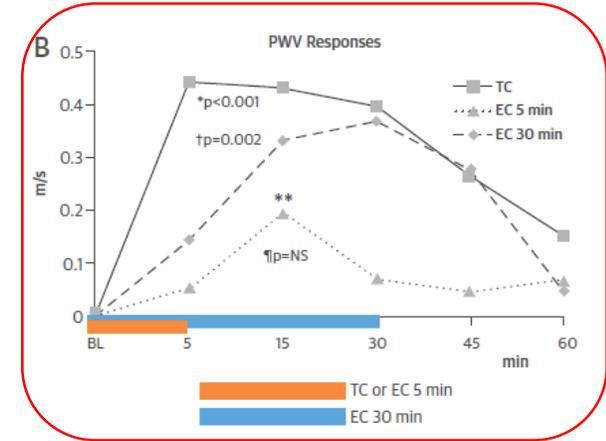
Etudes expérimentales *chez l'homme*

● Impact sur la **paroi artérielle**

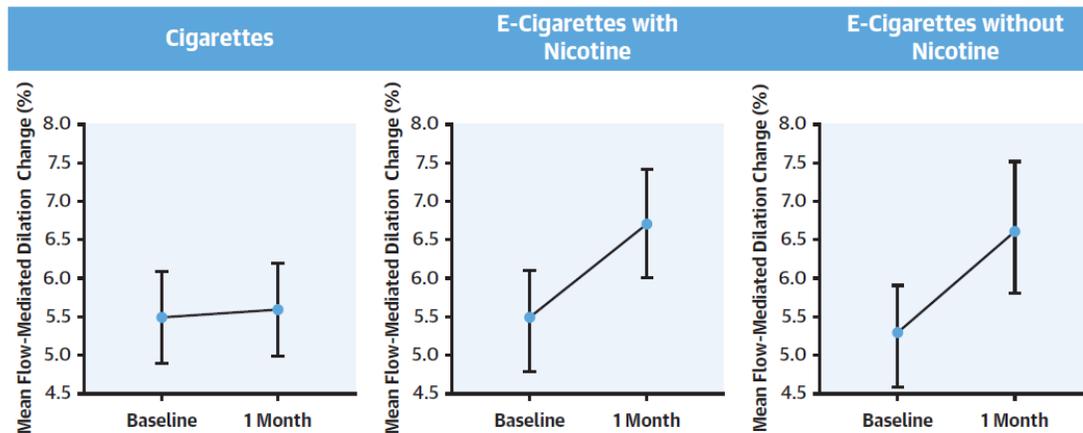
Augmentation de la **rigidité aortique**

Vitesse de l'onde de pouls (Pulse Wave Velocity: **PWV**)

30 min de vapotage induit un effet similaire à celui de la cigarette



Vlachopoulos C et al. JACC 2016; 67:2802-3



Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes

Amélioration de la fonction endothéliale au **passage de la cigarette à un vapotage** qu'il soit avec ou sans nicotine

George J et al. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 3112-20



Etudes expérimentales *chez l'homme*

248 **FUMEURS** adultes de ≥ 10 cigarettes/j

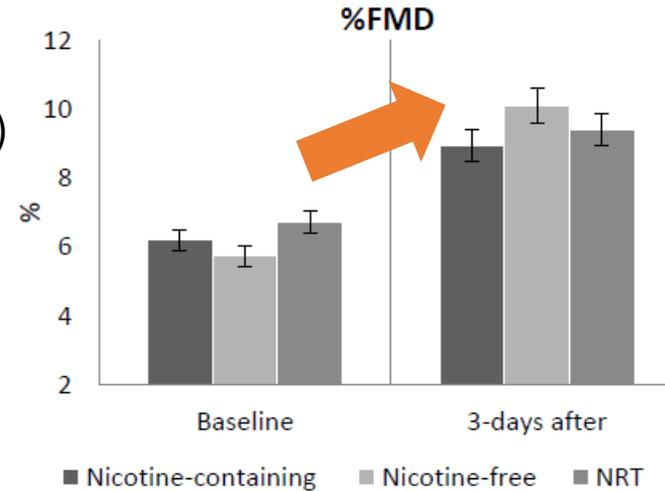
Comparaison des **effets à court terme du sevrage** (3 jours) sur la **fonction endothéliale**

chez des fumeurs ayant arrêté de fumer avec:

- des ENDS (avec nicotine 18 mg/ml)
- des ENNDS (sans nicotine)
- des substituts nicotiques (NRT)

Epreuve d'ischémie-reperfusion (% FMD)

Amélioration significative dans les 3 bras



Klonizakis M et al. Biology 2021;10:1208.

Klonizakis M et al. BMC Medicine 2022; 20: 276

Résultats confirmés à 3 et 6 mois

Exploration par IRM

chez 31 sujets **NON-Fumeurs** 24.3 ans \pm 4.3

Epreuve d'ischémie – reperfusion

Altération de la fonction endothéliale

Avant et après exposition à un aérosol de **vapeuse SANS NICOTINE**

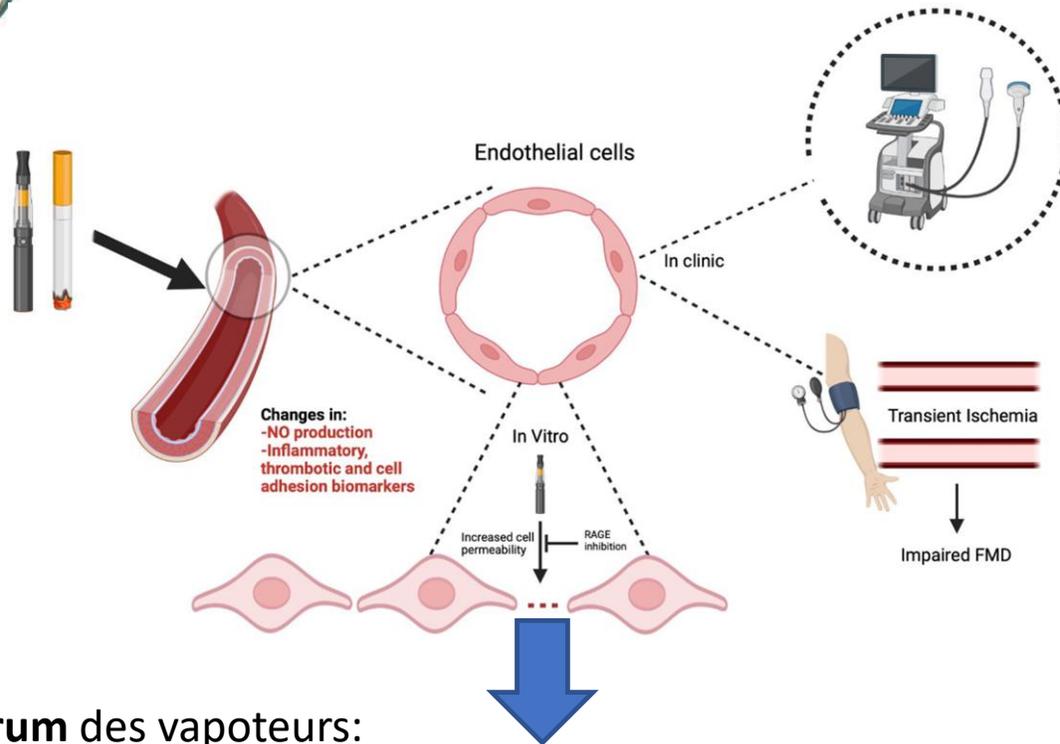
Dilatation artérielle post reperfusion - 34%
Vitesse du flux post reperfusion - 17.5%
Index d'hyperhémie post reperfusion - 25.8%



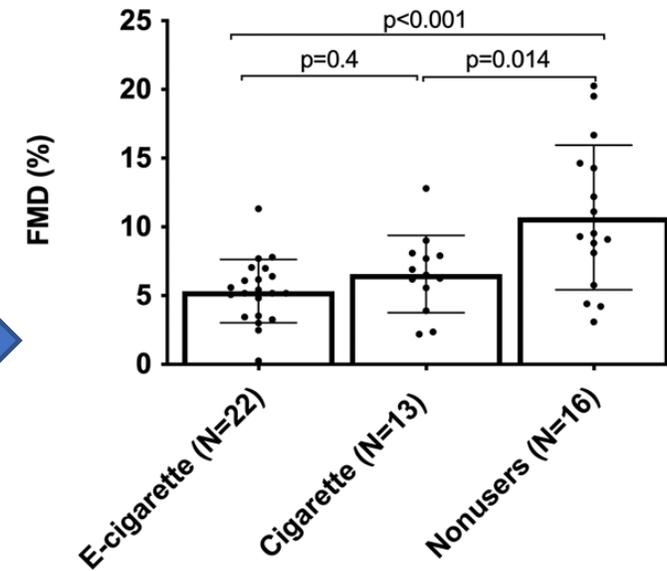
Effet aigu ponctuel.
Impact sur le long terme?

Caporale A et al. Radiology 2019; 293:97-106

Etudes expérimentales *chez l'homme*



Altération de la fonction endothéliale



Le sérum des vapoteurs:

- **réduit la sécrétion de NO par les cellules endothéliales** (comme celui des fumeurs)
- **augmente la perméabilité des cellules endothéliales** (contrairement à celui des fumeurs)
- **augmente le stress oxydant** (production plus importante de H₂O₂)
- **augmente** (comme celui des fumeurs) **l'expression de certaines protéines d'activation et d'adhésion** et de certaines **protéines inflammatoires**, ...Mais selon *des voies différentes chez les vapoteurs et chez les fumeurs....*
-suggérant que **la double utilisation est potentiellement plus risquée que de seulement fumer**



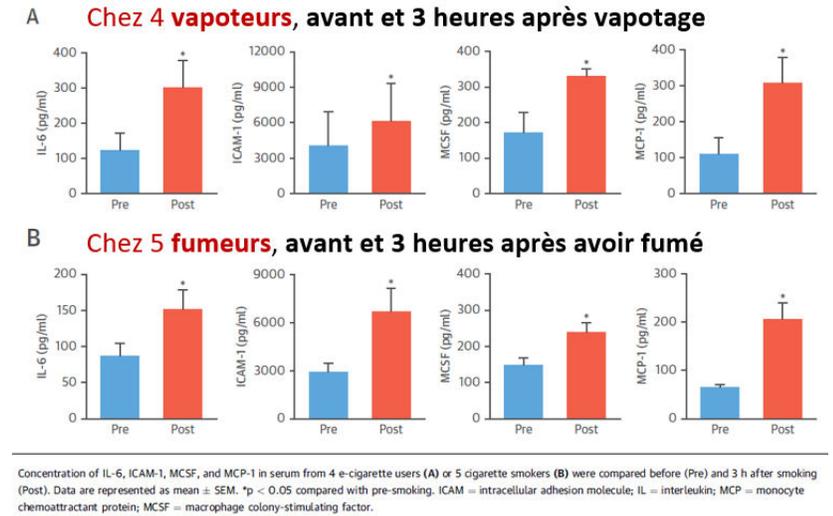
Etudes expérimentales *chez l'homme*

• Impact sur l'inflammation



Marqueurs inflammatoires : IL-6, ICAM-1, MCSF, and MCP-1
Augmentés tant chez les vapoteurs que les fumeurs

Lee WH et al. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 2722–37



• Impact sur l'agrégation plaquettaire



Augmentation de l'agrégation plaquettaire après exposition au **vapotage** comme après exposition à la **fumée de tabac** (tant chez les fumeurs que chez les non-fumeurs)

Nocella C et al. Am J Cardiol 2018; 122: 1477-81

Réactivité plaquettaire des vapoteurs **plus élevée** par rapport à celle des fumeurs et à celle des non-fumeurs

Metzen D et al. Int J Cardiol 2021;343:146-8

Pas d'amélioration de la fonction plaquettaire pour un fumeur en adoptant la vape

Le passage de la cigarette au vapotage *pendant 4 mois* a un effet neutre sur la fonction plaquettaire

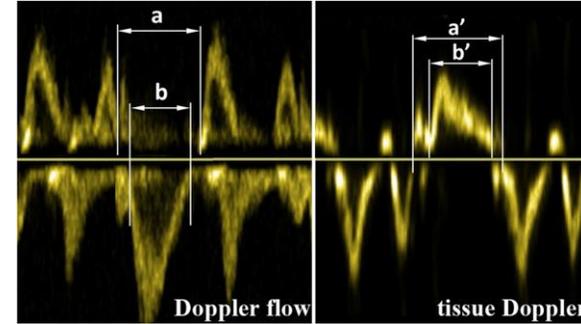
Ikonomidis I et al. Food and Chemical Toxicology 2020; 141:111389

Etudes expérimentales *chez l'homme*

- Impact sur la **fonction myocardique**

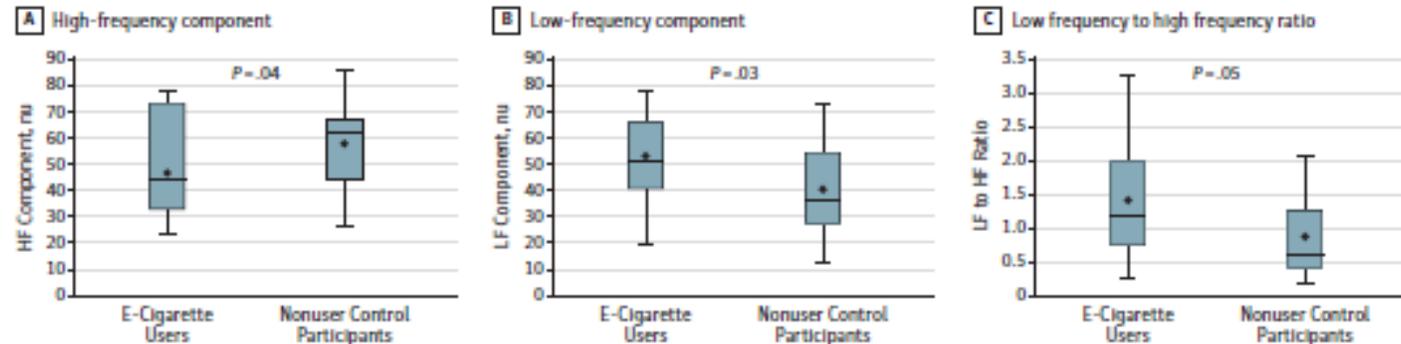
Mesures des paramètres écho-Doppler du ventricule gauche (VG)

Chez les vapoteurs: absence d'effet délétère
sur la relaxation VG et les index de performance VG
contrairement aux fumeurs



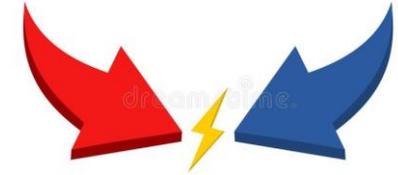
Farsalinos et al. BMC Cardiovascular Disorders 2014; 14:78

- Altération de la **variabilité sinusale** (*marqueur de risque cardiovasculaire*)



Moheimani RS et al. JAMA Cardiol. 2017;2(3):278-284

Impact des **conflits d'intérêts** sur les **études** ?



Dans une revue de 38 *études expérimentales de qualité* sur la cigarette électronique:

- Etudes jugées **sans** conflits d'intérêts*

90% ont révélé des effets potentiellement nocifs sur le système cardiovasculaire (27/30)

- Etudes **ayant** un potentiel conflit d'intérêts*

Seulement 25% ont rapporté un effet cardiovasculaire potentiellement nocif (2/8)

**assistance de l'industrie du tabac et/ou de la e-cigarette*

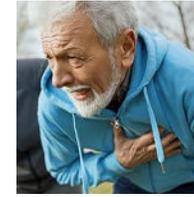
Kennedy CD et al. Preventive Medicine 2019; 127: 105770

Données cliniques ?





Risque d'événements cliniques cardiovasculaires attribuables au vapotage?



1/National Health Interview Surveys (NHIS) de 2014 (n=36,697) et 2016 (n=33,028)

OR pour infarctus du myocarde

Vapotage quotidien **OR = 1.79** ; 95% CI = 1.20 - 2.66 p=0.004

Fumeur quotidien **OR = 2.72** ; 95% CI = 2.29 - 3.24 p<0.001

Alzahrani T et al. Am J Prev Med 2018; 55: 455-61

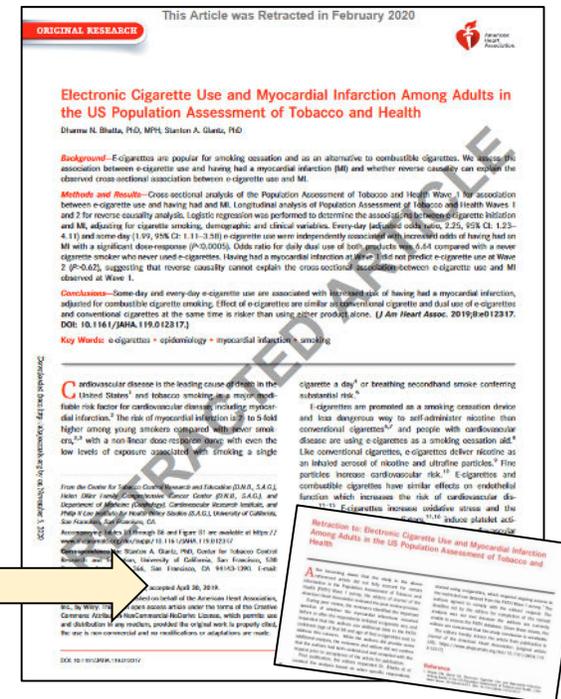
MAIS cette étude:

- Etude transversale
- **95% des vapoteurs sont d'anciens fumeurs (hypothèque du risque résiduel)**
- **OR pour l'ensemble vapoteurs et vapo-fumeurs (avec 32% de vapo-fumeurs!)**
- **Ne précise pas si l'infarctus du myocarde a suivi ou précédé l'utilisation d'une e-cigarette!**

2/Population Assessment of Tobacco and Health (PATH)

Risque d'infarctus du myocarde Vapotage quotidien **OR=2,25 IC 95% : 1,23-4,11**

Même problèmes méthodologiques, ayant conduit à la rétractation de l'article



Bhatta DN, Glantz SA. J Am Heart Assoc. 2019; 8: e012317



Risque d'événements cliniques cardiovasculaires attribuables au vapotage?



3/ Behavioral Risk Factor Surveillance System (**BRFSS**)
Enquête téléphonique

- Pas d'impact significatif **du vapotage** sur événements cardiovasculaires **chez des sujets n'ayant jamais fumé**

- **Sur-risque significatif chez les vapo-fumeurs par rapport aux fumeurs (OR 1,36; IC 95% 1,18-1,56)**

MAIS

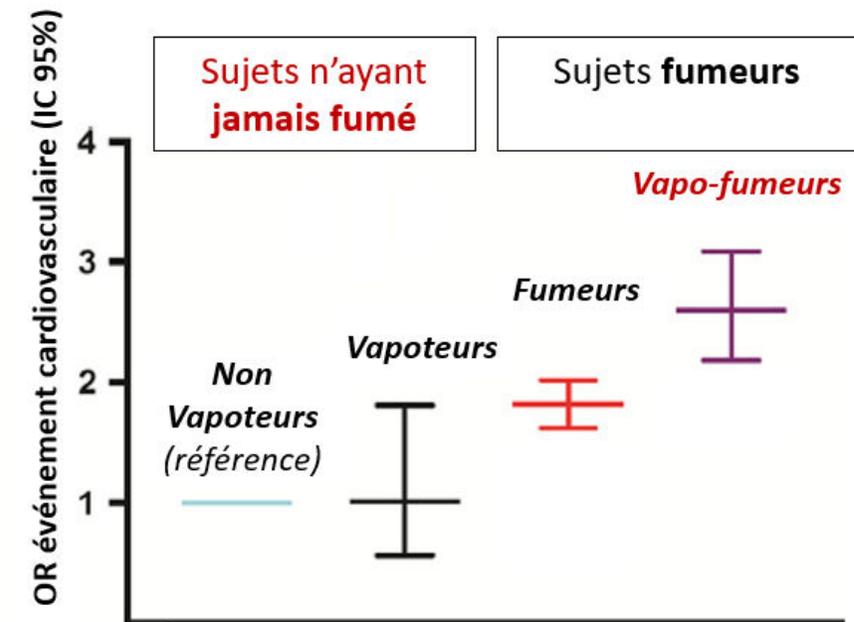
- Analyse transversale
- Age moyen des vapo-teurs non fumeurs : 30-34 ans!
- Événements cardiovasculaires "autodéclarés"
- **Pas d'information chronologique entre statut et événement**

449,092 participants

58,789 (13.1%) fumeurs actifs

15863 (3.5%) **vapoteurs actifs**

12908 (2.9%) vapo-fumeurs (soit 70% des vapo-teurs)



Osei AD et al. Am J Med 2019; 132: 949-54

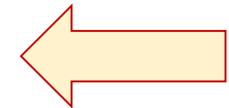
Risque d'événements cliniques cardiovasculaires attribuables au vapotage?



4/ A *Longitudinal* Analysis of the **PATH** Study

24 027 sujets – 5 vagues de suivi (2013–2019); 1487 événements CV

	Compared with nonuse				Compared with exclusive smoking	
	Nonuse (n=14 832)	Exclusive e-cigarette use (n=822)	Exclusive smoking (n=6515)	Dual use (n=1858)	Exclusive e-cigarette use	Dual use
Myocardial infarction or needed bypass surgery, heart failure, other heart condition, or stroke.						
Incident cases, n	764	41	569	113		
Multivariable-adjusted HR (95% CI) [§]	Reference	1.00 (0.69, 1.45)	1.53 (1.30, 1.79)	1.54 (1.21, 1.96)	0.66 (0.46, 0.94)	1.01 (0.81, 1.26)
Myocardial infarction, heart failure, or stroke						
Incident cases, n	222	15	242	40		
Multivariable-adjusted HR (95% CI) [§]	Reference	1.35 (0.75, 2.42)	2.20 (1.73, 2.81)	2.08 (1.40, 3.09)	0.61 (0.34, 1.09)	0.94 (0.65, 1.36)



MAIS limites de cette étude:

- auto déclaration
- courte période de suivi
- population jeune (50% < 35 ans) avec peu d'événements
- *groupe de référence « non use » comprend des ex-fumeurs*

Berlowitz JB et al. *Circulation*. 2022;145:1557-9

Risque d'événements cliniques cardiovasculaires attribuables au vapotage?



5/ Le vapotage *est-il un facteur de risque d'AVC*. Revue et méta-analyse

2019 Osei
2019 Parekh
2020 Sverre
2021 Reynolds
2021 Jankowski
2021 Bricknell

Survenue globale d'un AVC

OR 1.25 (IC 95% : 1.01–1.55)

Vape exclusive vs un sujet n'ayant jamais fumé

OR 1.13 (IC 95% : 0.99–1.29)

Tabac vs Vape exclusive chez un ancien fumeur

OR 1.59 (IC 95% : 1.22–2.07)

Vape exclusive vs tabac

OR 0.43 (IC 95% : 0.20–0.93)

Double usage Vape + tabac vs tabac

OR 1.39 (IC 95% : 1.19–1.64)

MAIS

Analyse transversale

Hétérogénéité importante

Pas d'ajustement sur les autres facteurs de risque d'AVC

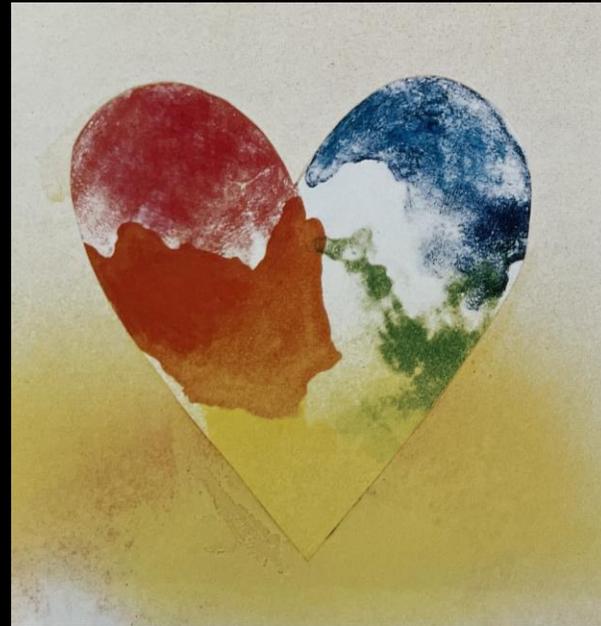
Chronologie des événements non documentée

« La responsabilité du vapotage dans la survenue des AVC ne peut être affirmée, en raison de l'effet possible de l'usage antérieur du tabac en tant que facteur de risque d'AVC, dans les études incluses »

Zhao K et al. Tob. Induc. Dis. 2022; 20: 101

En pratique, *pour les patients cardiaques*:

- Que retenir?
- Que faire?





Que retenir *des connaissances actuelles* pour les patients cardiaques?

- Il est actuellement **impossible d'avancer des arguments robustes, ni pour « discréditer » , ni pour « innocenter » totalement la vape** chez les patients cardiaques
- **L'avantage majeur** du vapotage sur la cigarette pour ce patients est **l'absence de CO +++**
- Concernant la **nicotine**, sur la base des données de **pharmacocinétique**, les vapoteuses de dernière génération ont le « potentiel » de fournir une **source alternative efficace de nicotine pour les fumeurs**
MAIS effets proches de ceux de la cigarette sur **fréquence cardiaque** et **pression artérielle**
- Concernant les **autres composants** de l'aérosol, pour une utilisation à **court terme**, leur **risque cardiovasculaire « semble » inférieur** à celui de la poursuite de la cigarette
MAIS compte tenu des **effets sur les critères intermédiaires**, risque probablement **non nul à terme**

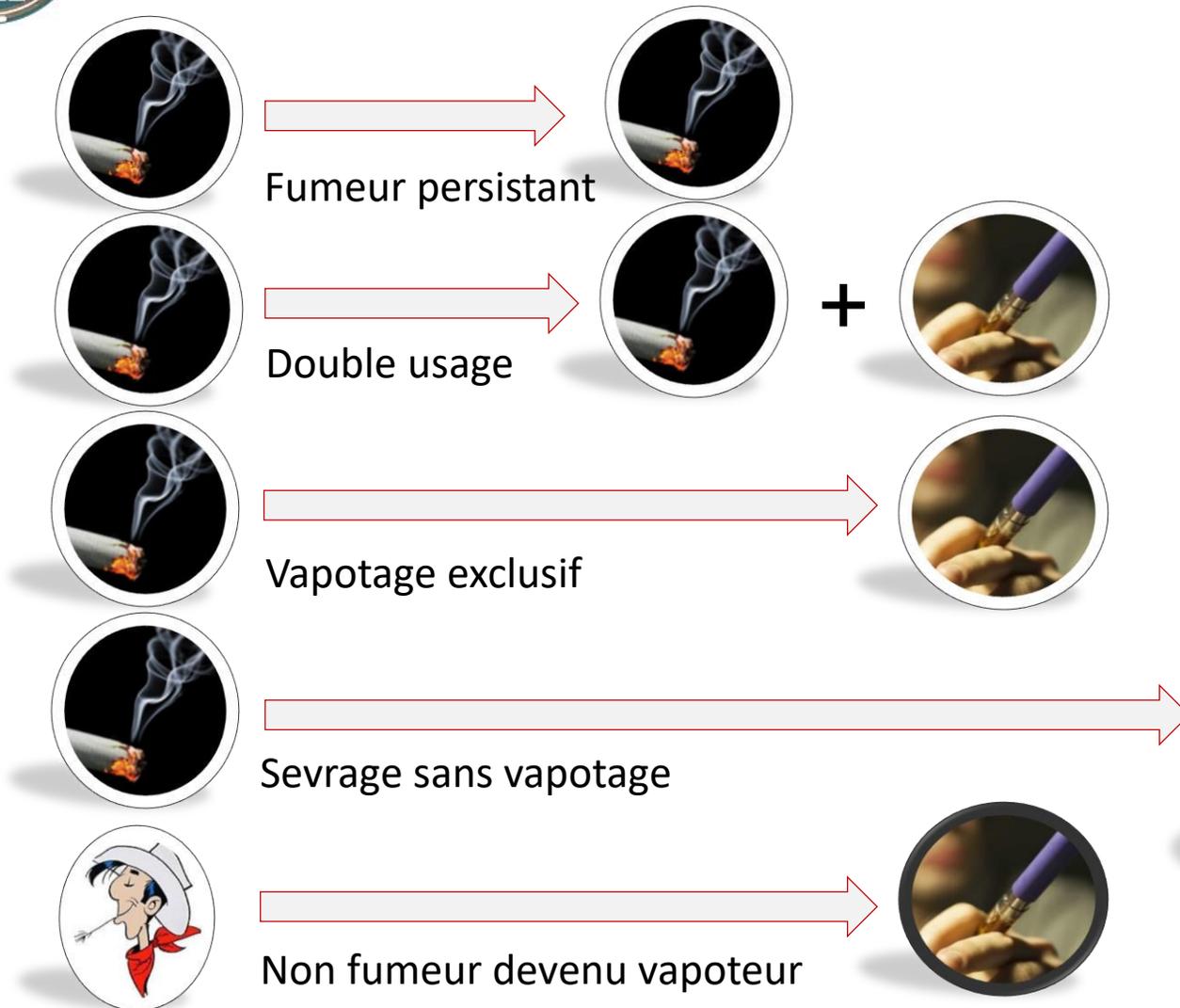


Conduite pratique *en fonction de ces connaissances actuelles*

Dans l'immédiat, **chez un fumeur connu comme ayant une pathologie cardiovasculaire:**

- Utiliser prioritairement les traitements validés
 - le vapotage ***ne doit pas être un choix de première intention***
- Si la vape a déjà été adoptée par ce fumeur:
 - **accompagner** son sevrage pour une utilisation optimale de la vape
 - veiller à ce que ce patient **ne reste pas vapo-fumeur +++**
 - inciter **à terme**, même les vapoteurs exclusifs à ***quitter leur vapotage***
(*en respectant le temps nécessaire pour le faire de façon optimale*)

Des études de qualité sur les effets cliniques sont nécessaires



- Événements à **long terme**
- **Recueil validé** de ces événements
- **Chronologie** précise événement-usage
- **Vérification** objective sevrage tabac (**CO**)
- Ajustement sur **facteurs confondants**
- **Indépendantes** de l'industrie



Merci pour votre attention