

Réduction des risques et des dommages (RdRD) liés aux conduites addictives

**M. Jacques Le Houezec\***

\* Consultant indépendant en Santé publique et dépendance tabagique, Membre de l'équipe de recherche en addictologie de l'Unité INSERM 1178, Paris, France, Honorary Clinical Associate Professor, UK Centre for Tobacco and Alcohol Studies, Division of Epidemiology & Public Health, University of Nottingham, England, Président de SOVAPE. Courriel : jacques.lehouezec@amzer-glas.com

# La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ?

L'utilisation de nicotine sans combustion

## Résumé

Nombre de fumeurs ne se considèrent pas comme malades, expliquant sans doute qu'environ 80 % d'entre eux tentent d'arrêter sans aide. Le principal risque lié au tabagisme est la combustion, pas la nicotine. Plusieurs produits ont un profil toxicologique moins dangereux que la fumée de tabac. Il existe un gradient de risque qui, pour encourager les fumeurs à les adopter, pourrait conduire à les taxer de façon proportionnelle au risque. Comment justifier l'interdiction de vente du snus (tabac non fumé) et une réglementation sévère des produits du vapotage alors que les cigarettes sont facilement accessibles ? Le profil toxicologique de la vape est sans commune mesure avec celui de la fumée de tabac. Elle procure aussi un plaisir parfois supérieur à celui de la cigarette, qui la rend potentiellement plus efficace que les substituts nicotiques (TNS). Cela ferait préférer la vape par rapport aux produits à risque réduit de tabac (snus, tabac chauffé). Il conviendrait de réviser la partie concernant les produits du vapotage dans la Directive européenne de façon à pouvoir bénéficier à la fois d'une meilleure réglementation du marché, mais aussi des bénéfices potentiels qu'elle présente pour la santé publique en termes de réduction des risques et des méfaits.

## Mots-clés

Tabagisme – Réduction des risques – Santé publique – Produit du vapotage – Réglementation.

## Summary

**Is harm and risk reduction efficient and what are its limits for tobacco? The use of nicotine without combustion**

Most smokers do not see themselves as sick, probably explaining that about 80% of them are trying to quit without any help. Combustion is the main risk associated with smoking, not nicotine. Several products have a lower toxicity profile than tobacco smoke. There is a continuum of risk, which, in order to encourage smokers to adopt them, could lead to tax them proportionally to the risk. How to justify the prohibition of the sale of snus (smokeless tobacco) and severe regulation of vaping products while cigarettes are still easily accessible? The toxicological profile of the vapor is considerably safer than that of tobacco smoke. It also delivers a pleasure that is sometimes greater than that of cigarettes, which makes it potentially more effective than nicotine replacement therapy (NRT). This would make vapor products preferable to reduced risk tobacco products (snus, heat-not-burn). The section on vaping products should be revised in the European Directive in order to benefit from better regulation of the market as well as potential benefits to public health in terms of harm-reduction.

## Key words

Tobacco smoking – Harm-reduction – Public Health – Vaping product – Regulation.

Le principal problème lié au tabagisme est l'incompréhension entre les fumeurs et les acteurs de la santé. Le tabagisme est un comportement avant de devenir un problème de santé, et nombre de fumeurs ne se considèrent pas comme malades. C'est sans doute ce qui explique qu'environ 80 % d'entre eux tentent d'arrêter sans aide.

L'introduction des substituts nicotiques (traitement nicotinique de substitution ou TNS) a plus de 30 ans, et s'ils ont démontré une efficacité dans les essais cliniques (1, 2), leur impact au niveau de la prévalence du tabagisme est discutable (3). Ceci réside peut-être dans le fait que l'on a voulu traiter un comportement en le médicalisant, et que cette approche n'a pas rencontré l'adhésion de la majorité des fumeurs. Pour être efficace, le TNS doit être pris à doses suffisantes pendant une durée relativement longue, mais la plupart des fumeurs l'utilisent à doses insuffisantes et pendant seulement quelques semaines (la moyenne d'utilisation en France est de l'ordre de 15 jours).

Comme disait Russell en 1991, l'un des pionniers de l'aide à l'arrêt du tabac : *“Ce n'est pas tant l'efficacité des nouveaux systèmes de délivrance de nicotine dans l'aide temporaire à l'arrêt, mais plutôt leur potentiel à devenir des alternatives à long terme du tabac, qui fait de l'élimination du tabagisme une cible future réaliste”*. Il recommandait que *“le tabac soit rapidement remplacé par des sources de nicotine plus propres et plus sûres”* (4).

C'est ce qui a conduit en partie l'Angleterre à proposer l'utilisation du TNS à long terme comme nouvelle indication (réduction du risque tabagique) de ces médicaments depuis 2013 (5).

Cependant, il est clair que les fumeurs n'ont pas adopté le TNS comme une alternative au tabagisme, ce qu'ils ont fait de façon plus naturelle et importante avec la cigarette électronique (ou vaporisateur personnel, comme il serait plus approprié de dire), pour la simple raison que ce produit satisfait beaucoup mieux le fumeur dans sa tentative d'arrêter de fumer et, surtout, lui procure un plaisir (que certains trouvent supérieur à celui que leur procurait la cigarette) qu'il n'a jamais trouvé avec les substituts nicotiques.

## Le risque tabagique

### **Le risque tabagique est principalement lié à la combustion**

Le principal risque lié au tabagisme est qu'il est majoritairement consommé sous forme de cigarettes ou d'autres produits impliquant une combustion. Ce sont les substances produites lors de la combustion qui sont la cause des dommages dus au tabagisme. Tout végétal brûlé produit les mêmes substances toxiques que le tabac. La combustion du tabac produit des goudrons, causes de cancers (environ 70 substances cancérigènes dont 11 carcinogènes primaires selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé), du monoxyde de carbone – CO (dû à une combustion incomplète) et des gaz oxydants, toxiques pour le système cardiovasculaire, et des particules fines solides à l'origine de problèmes respiratoires (6).

L'idéal bien entendu est l'arrêt total de la consommation, mais la dépendance au tabac est l'une des plus puissantes qui soient et l'arrêt, quelle que soit la méthode employée, n'est obtenu que par un faible pourcentage de fumeurs – 1 à 3 % à 1 an (7). La réduction du risque tabagique consiste dans le fait de proposer au fumeur une alternative qui supprime la consommation sous forme combustible, sans nécessairement arrêter toute consommation de tabac ou de nicotine. Pour cela il existe plusieurs types de produits (voir plus bas).

### **La nicotine n'est pas responsable des maladies dues au tabagisme**

### **Cancer et risque cardiovasculaire**

La nicotine n'est pas reconnue comme cancérigène. Selon certaines études animales, elle pourrait faciliter le développement de certaines tumeurs en stimulant l'angiogenèse, mais aucune donnée chez l'Homme n'a confirmé ce fait, tant avec le recul de plus de 30 ans de l'utilisation du TNS, que par l'utilisation du snus en Suède (voir plus bas) (8). Elle n'a pas non plus d'impact connu sur le système respiratoire. Seuls ses effets cardiovasculaires aigus (vasoconstriction, augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle) pourraient être en cause. Cependant, la tolérance très forte qui s'installe chez le fumeur réduit considérablement ces effets (9, 10), et ce sont bien plus les gaz oxydants

et le CO qui sont considérés comme délétères pour le système cardiovasculaire (11, 12).

### Dose létale de nicotine

La dose létale de nicotine a aussi toujours été sous-évaluée. Dans la plupart des manuels de toxicologie ou de médecine, la dose létale donnée est de 30 à 60 mg pour un adulte et moins de 30 mg pour un enfant. Ceci correspondrait à une dose létale médiane ( $DL_{50}$  correspondant à la mort de 50 % des animaux chez qui on administre cette dose) de 0,8 mg/kg, bien inférieure à ce qui est observé chez la souris (3,3 mg/kg) ou le rat (50 mg/kg). Or, ces valeurs ne reposent sur aucune étude solide, et il était jusqu'à récemment impossible d'en retrouver la source. C'est le toxicologue autrichien Mayer (13) qui en 2013 a retrouvé la source publiée en allemand en 1856 (14), mais qui ne semble basée que sur des auto-expériences douteuses réalisées par trois auteurs.

Compte tenu d'une biodisponibilité orale de 20 % (le premier passage hépatique élimine la plus grande partie de la nicotine), et en assumant une cinétique linéaire, une dose orale de 60 mg devrait donner une concentration plasmatique de 180 ng/ml. Selon les rares cas d'intoxication mortelle par la nicotine publiés, la limite basse de la dose létale de nicotine serait d'environ 2 mg/l dans le sang, correspondant à une concentration de 4 mg/l (4 000 ng/ml) dans le plasma, ce qui serait 20 fois plus que la nicotémie provoquée par l'ingestion de 60 mg. Par comparaison, un fumeur tire environ 2 mg (1 à 3 mg selon ses besoins) d'une cigarette, ce qui produit une nicotémie d'environ 30 ng/ml (15). Basé sur ces données, Mayer estime que la dose minimale pour causer le décès chez l'Homme serait de 500 à 1 000 mg de nicotine, non pas ingérés mais absorbés (car les premiers symptômes d'intoxication sont nausées et vomissements, et une grande partie de la dose ingérée n'est donc pas absorbée). Cela correspondrait à une  $DL_{50}$  de 6,5 à 13 mg/kg, ce qui est en accord avec ce qui est donné chez le chien, qui répond aux effets de la nicotine de façon similaire à l'Homme. Un cas récent d'une patiente psychiatrique ayant ingéré 1 500 mg de nicotine (50 ml d'un liquide à vaper dosé à 30 mg/ml) a causé fortes nausées, importants vomissements, accélération cardiaque (70 bpm) et augmentation de la pression artérielle (103/69 mmHg), mais s'est résolu en quelques heures sans séquelles (16, 17).

### **Le fumeur sait titrer la dose de nicotine dont il a besoin, il n'y a pas de risque de surdosage par inhalation**

Le fumeur sait réguler son besoin en nicotine, et la cigarette lui apporte un moyen de contrôle très précis, bouffée par bouffée. Une cigarette contient entre 12 et 14 mg de nicotine. Le fumeur est capable d'absorber entre 1 et 3 mg de nicotine par cigarette en modifiant sa façon de fumer (bouffées plus longues, plus rapprochées, maintien de la fumée dans les poumons plus longtemps). Une étude a montré que lorsqu'un fumeur reçoit de la nicotine sous une autre forme (jusqu'à trois patchs à 21 mg/24 heures), il réduit son absorption sur les cigarettes qu'il fume (18). Lors de la condition contrôle (trois patchs placebo), les fumeurs de cette étude tiraient en moyenne 2,5 mg de nicotine par cigarette ; avec trois patchs à 21 mg/24 heures, ils ne tiraient plus que 1,6 mg de nicotine par cigarette. Cette étude montre donc que le fumeur sait "titrer" sa nicotine et confirme une réduction du taux de carboxyhémoglobine (présence de CO), montrant qu'il tire moins sur ses cigarettes lors d'un apport externe de nicotine. Ce phénomène a été utilisé pour montrer qu'il n'y avait pas de danger à fumer tout en portant un patch et pour justifier l'innocuité de l'indication de réduction de consommation associé à l'utilisation de TNS, qui permet à un fumeur de réduire progressivement sa consommation avant d'arrêter totalement de fumer, et a démontré une certaine efficacité chez les fumeurs ne désirant pas arrêter de fumer (2).

Dans l'étude de Benowitz et al. (18), il a aussi été montré qu'il n'y avait aucune répercussion sur la fréquence cardiaque ou la pression artérielle, quelle que soit la nicotémie obtenue (19).

### **Le mythe des cigarettes dites légères**

Il est important de rappeler aussi que les cigarettes dites légères n'existent pas. Dans une étude réalisée lors de l'enquête annuelle anglaise sur la santé, Jarvis a montré que les fumeurs tirent à peu près la même quantité de nicotine par cigarette (entre 1 et 1,4 mg dans cette étude), quel que soit le rendement mesuré par une machine à fumer, qui figurait sur les paquets de cigarettes jusqu'à la récente mise en place du paquet neutre (figure 1) (20). Cela indique que pour obtenir la même quantité de nicotine par cigarette, les fumeurs consommant ces soi-disant cigarettes légères sont obligés de bloquer en partie les trous de ventilation pratiqué sur les filtres (qui

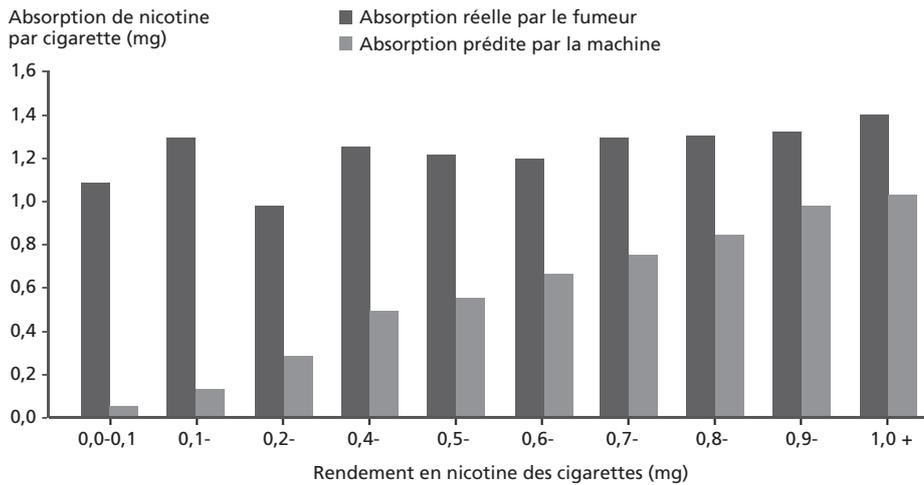


Figure 1. – Absorption de nicotine par cigarette prédite et réelle en fonction du rendement nominal – Health survey for England 1998 (20).

se trouvent là où le fumeur met les doigts ou les lèvres), en inhalant de plus grandes quantités de fumée, s'exposant ainsi à plus de substances toxiques de la fumée.

### **La réduction de consommation n'est pas forcément liée à une réduction des risques**

À cause du phénomène de titration de la nicotine, il est illusoire pour un fumeur de réduire son nombre de cigarettes fumées quotidiennement. Ainsi, il est tout à fait possible de passer de 20 à dix cigarettes par jour, sans pour autant diminuer son apport de nicotine (21). Cependant, ceci se fait aux dépens d'une plus grande quantité de fumée inhalée, et donc d'une augmentation de l'exposition aux substances toxiques de la fumée. C'est ce qui fait dire que la réduction de consommation n'est pas forcément liée à une réduction des risques.

Seule une réduction associée à une prise de nicotine provenant d'une source externe (tabac non fumé, TNS, vape) peut permettre de réduire l'exposition à la fumée, et donc d'obtenir un réel bénéfice sur certains risques, comme cela a été montré dans la *Lung health study* avec la gomme à la nicotine (22, 23).

## **La réduction du risque tabagique : utilisation de nicotine sans combustion**

### **Le tabac non fumé**

C'est la combustion qui est le principal problème lié à la consommation de tabac. Utiliser du tabac non fumé

supprime déjà en soi un certain nombre de facteurs de risque. La suppression de l'inhalation de fumée devrait ainsi réduire considérablement les maladies pulmonaires (BPCO, asthme, cancer, etc.), et la suppression des gaz oxydants et du CO, une grande partie des maladies cardiovasculaires. Reste la question des autres cancers que le cancer du poumon (24).

Cependant, il y a une très grande disparité dans les différents tabac non fumés et ils ne comportent pas tous les mêmes risques (25).

De façon surprenante, l'Europe a décidé en 2001 (Directive sur les produits du tabac 2001/37/EC) d'interdire la vente du produit non fumé qui est certainement le moins dangereux de cette catégorie, le snus (sauf en Suède qui a obtenu une exemption). Cette interdiction a été renouvelée dans la nouvelle Directive tabac votée en 2014 et qui sera applicable en mai 2016 (26).

### **L'exemple suédois de réduction des risques avec le snus**

Le snus est un tabac en poudre humide (*moist snuff* à l'opposé du *dry snuff* qui est plus du tabac à priser) destiné à être placé entre la lèvre supérieure et la gencive. Il est issu de tabac brun séché à l'air et au soleil, puis traité par la vapeur (sorte de pasteurisation) afin d'en réduire le contenu en nitrosamines spécifiques du tabac, qui ont de fortes propriétés carcinogènes. Ce traitement du tabac minimise aussi le contenu en hydrocarbures aromatiques polycycliques (comme le benzo(a)pyrène). En Suède, la consommation de ce produit a considérablement baissé au début du 20<sup>e</sup> siècle avec l'arrivée des

cigarettes industrielles, mais a connu un regain d'intérêt depuis les années 1970. Entre 1976 et 2004, la prévalence de l'utilisation quotidienne de snus est passée de 9 % à 22 % (27).

Le snus a été beaucoup plus adopté par les hommes que par les femmes (voir : <http://www.accessdata.fda.gov/Static/widgets/tobacco/MRTP/19%20appendix-6b-environ-tub-report-2013.pdf>), ce qui a réduit de façon plus importante l'utilisation de la cigarette chez les hommes par rapport aux femmes (28).

La réduction de la prévalence tabagique chez les hommes suédois est la plus importante parmi les pays développés. Elle s'est traduite par une réduction significative des maladies dues au tabagisme, particulièrement le cancer du poumon et l'infarctus du myocarde (28).

La Suède est le pays au monde où les taux de cancer du poumon et de cancers oropharyngés sont les plus bas (Cancer statistics from the World Health Organisation : <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>).

### **Le tabac chauffé**

L'industrie du tabac a développé plusieurs dispositifs (Ploom, iQos, Revo) permettant de chauffer le tabac sans le brûler (*heat-not-burn*) et de délivrer une vapeur nicotinée. Cette technologie est encore jeune et n'a pas pour l'instant rencontré une forte adhésion de la part des fumeurs. Il s'agit bien d'un dispositif de réduction des risques, même s'il est probable que certains toxiques du tabac (en particulier les nitrosamines, cancérigènes) soient encore présents dans la vapeur dégagée. Compte tenu de la suspicion qui règne sur les données provenant de l'industrie du tabac, nous manquons actuellement de données indépendantes pour juger de la réduction relative de risque par rapport au tabac fumé (29, <http://www.stop-tabac.ch/fr/les-nouveaux-vaporisateurs-de-tabac-et-inhalateurs-de-nicotine>).

### **La cigarette électronique ou vaporisateur personnel**

Le vaporisateur personnel (cigarette électronique) est constitué d'une batterie dont la puissance est utilisée pour chauffer une résistance qui crée un aérosol permettant de transporter la nicotine. Bien qu'il s'agisse d'un aérosol, tout le monde parle de vapeur et de l'action de

vaper. Le liquide chauffé est généralement constitué de propylène glycol, de glycérol (tous deux sont des di-alcool et non pas des lipides), de nicotine (il existe aussi des liquides sans nicotine), d'arômes et, éventuellement, d'un peu d'eau et/ou d'alcool en faibles quantités (2 à 3 % en général) qui facilitent la dilution des arômes dans le liquide.

Il y a trois principaux types de vaporisateurs personnels, ceux dits de première génération qui soit sont jetables, soit utilisent des cartouches scellées qui nécessitent d'être remplacées lorsqu'elles sont vides, et qui ressemblent généralement par la taille et la forme à des cigarettes ; ils sont pour cela souvent appelés *cigalikes*. Ceux de seconde génération comportent un réservoir qui peut être rempli avec des fioles de liquide de recharge, et ont plutôt la forme d'un stylo (type eGo). Ceux de troisième génération, appelés couramment "mods", sont en général munis de batteries à puissance variable et d'un réservoir équipé d'une résistance plus performante (permettant de moduler la puissance délivrée et les sensations d'utilisation).

### **Toxicité**

Le profil toxicologique de la vapeur de vaporisateur personnel est sans commune mesure avec celui de la fumée de tabac, même si certaines substances irritantes ou cancérigènes ont pu être caractérisées dans certaines études (pour revue : 17, 30, 31).

Les aldéhydes, incluant le formaldéhyde, l'acroléine et l'acétaldéhyde, sont présents dans la fumée de tabac et participent à sa toxicité. Des aldéhydes peuvent aussi être produits lors de la dégradation thermique du propylène glycol et du glycérol des liquides pour vaporisateur personnel, mais en conditions normales d'utilisation – ce que certaines études n'ont pas respecté, comme celle Jensen et al. (32) –, les taux mesurés sont considérablement moindres que ce que l'on retrouve dans la fumée de tabac.

Comme l'ont montré Farsalinos et al. (33), en faisant tester les conditions expérimentales par des utilisateurs avant de faire l'expérience et les analyses de la vapeur, un défaut d'alimentation de liquide sur la résistance, par application d'une puissance trop élevée ne permettant pas une arrivée suffisante de liquide sur la résistance, surchauffe le liquide et produit une bouffée qui n'est pas inhalable. Les utilisateurs ont l'habitude d'appeler ce phénomène le *dry hit* ou *dry puff* (bouffée sèche). Dans

ce cas, il n'inhalent pas la vapeur et font en sorte de modifier la configuration de leur vaporisateur pour corriger cette erreur – ce dont n'a pas tenu compte l'étude de Jensen et al. (32). L'étude de Farsalinos et al. (33) montre que les aldéhydes, et en particulier le formaldéhyde et l'acroléine (très âcre), ne sont produites dans cette expérience que lorsque l'on utilise des valeurs hautes de puissance avec une résistance insuffisamment alimentée en liquide. Dans les conditions normales d'utilisation, ces substances sont produites en quantités considérablement moindres (dix à plusieurs centaines de fois moins) que ce qui est mesuré dans la fumée de tabac.

### Vapotage passif

La demi-vie de disparition de la vapeur de cigarette électronique dans l'air ambiant est de 11 secondes, comparée à 20 minutes pour la fumée de tabac (34). De plus, la fumée secondaire de cigarette (celle qui s'échappe de la cigarette lorsque le fumeur ne tire pas dessus et qui est plus toxique que la fumée inhalée par le fumeur) représente 85 % de l'exposition passive à la fumée, alors qu'il n'y a pas de vapeur secondaire, seule celle exhalée par le vapoteur est relarguée dans l'air ambiant. Selon une récente étude (35), les vapoteurs retiendraient 94 % de la nicotine, 89 % du glycérol et 92 % du propylène glycol inhalés, ne libérant donc que très peu de résidus dans l'air ambiant. Dans une étude comparant les concentrations de cotinine (métabolite principal de la nicotine) chez les partenaires de fumeurs et de vapoteurs, les partenaires de vapoteurs avaient des concentrations 1 000 fois inférieures (0,19 ng/ml de cotinine salivaire et 1,75 ng/ml de cotinine urinaire) à celles mesurées chez les fumeurs (36). De tels niveaux correspondent à ce que l'on peut obtenir en mangeant des tomates ou des aubergines, qui font partie de la même famille de plantes que le tabac et contiennent un peu de nicotine (37).

Compte tenu de ces très faibles niveaux d'exposition passive à la vapeur, les auteurs du rapport du Public Health England (31) estiment qu'il n'y a donc aucun risque de santé identifié pour l'entourage d'un vapoteur. En conséquence, l'Angleterre n'a pas interdit l'utilisation de la cigarette électronique dans les lieux publics ou de travail.

### Effets à long terme

Compte tenu du profil toxicologique de la vapeur de vaporisateur personnel, les auteurs du rapport du Public Health England (31) ont estimé un risque potentiel

pour la santé représentant 5 % du risque du tabagisme. Les potentiels effets délétères à long terme seront donc très difficiles à démontrer. En effet, il faut plusieurs dizaines d'années de tabagisme pour démontrer ces méfaits sur la santé malgré sa très forte toxicité. Pour montrer des effets à long terme avec le vaporisateur personnel il faudrait qu'un très grand nombre de non-fumeurs vapotent pendant plusieurs dizaines d'années (car avec les fumeurs il restera toujours un doute que leurs antécédents tabagiques en soient la cause) pour que les études épidémiologiques aient une puissance suffisante pour faire la démonstration d'un lien entre la vapeur de vaporisateur personnel et une maladie.

### Délivrance de nicotine

La vitesse de délivrance de la nicotine est un point important pour la satisfaction du fumeur. Les cigarettes délivrent la nicotine très rapidement, et la nicotine artérielle atteignant le cerveau est six à dix fois supérieure à la nicotine veineuse, car la voie pulmonaire est la voie d'administration la plus rapide (plus rapide qu'une injection intraveineuse). C'est entre autres pour cette raison que la cigarette est la forme de consommation la plus addictive du tabac (plus le délai est court entre le comportement et l'effet de récompense, plus une substance est addictive). Ce qui n'est pas le cas avec le TNS par exemple, où la vitesse d'absorption est beaucoup plus lente. La délivrance de nicotine par la vape se situe probablement entre les deux, mais cela dépend aussi du type de matériel utilisé. Comme le montre l'étude de Farsalinos et al. (38), il faut environ 35 minutes avec un vaporisateur personnel de dernière génération pour obtenir la nicotine obtenue en cinq minutes avec une cigarette, mais il faut probablement plus d'une heure avec les *cigalikes* (d'où leur moins grande efficacité dans l'aide à l'arrêt – voir plus bas).

C'est aussi sans doute cette différence de vitesse d'absorption de la nicotine, et le fait qu'elle ne soit pas accompagnée d'autres substances de la fumée (IMAO, acétaldéhyde) renforçant ses effets, qui fait que la dépendance à la vape chez les vapoteurs semble moins forte que celle qu'ils ressentaient avec la cigarette (39, 40).

### Aide à l'arrêt du tabac

Les essais cliniques ayant testé l'efficacité du vaporisateur personnel pour l'aide à l'arrêt du tabac sont peu nombreux, et si selon la revue *Cochrane* les résultats sont encourageants, ils n'apportent pas de preuve définitive

(41). L'une des explications possibles réside dans le fait que ces essais cliniques ont presque tous testé des vaporisateurs personnels de première génération (*cigalikes*) dont on connaît le peu d'efficacité et qui, pour les deux principaux essais cliniques (42, 43), n'étaient pas techniquement au point ou ne délivraient pas suffisamment de nicotine pour espérer une efficacité suffisante. Étant donné la rapide innovation technique des vaporisateurs personnels, ainsi que la diversité des produits (y compris des liquides à vaper), il semble de toute façon très difficile de démontrer leur efficacité dans un essai clinique, car chaque fumeur doit trouver le matériel qui lui convient (il n'y a pas de *one size fits all* dans la vape). C'est pour cela que de nombreuses études en population ont été conduites et apportent certainement des réponses plus fiables quant à l'efficacité de la vape dans l'aide à l'arrêt du tabac.

Une enquête transversale anglaise (44) chez 5 863 fumeurs ayant essayé d'arrêter de fumer dans les 12 derniers mois sans l'aide d'un professionnel de la santé a montré que ceux ayant utilisé la vape avaient un succès supérieur à ceux ayant utilisé un TNS (sans ordonnance) ou à ceux n'ayant rien utilisé. Le rapport de cotes (OR) ajusté sur les variables confondantes (démographiques et dépendance) était de 1,63 (IC 95 % ; 1,17-2,27 ;  $p < 0,01$ ) en faveur de ceux ayant utilisé la vape par rapport à ceux ayant utilisé un TNS et de 1,61 (1,19-2,18 ;  $p < 0,01$ ) par rapport à ceux n'ayant pas utilisé d'aide.

Une petite étude réalisée en recrutant 71 fumeurs dans une boutique spécialisée de cigarettes électroniques en Italie a montré des taux d'arrêt (non validés par mesure de CO expiré) de 42,2 % à six mois et de 40,8 % à 12 mois (45).

Une autre étude réalisée aux États-Unis chez 215 fumeurs recrutés en boutique spécialisée, avec mesure de CO expiré pour valider l'arrêt du tabac, a montré un taux de succès de 66 %. Cette étude a aussi montré que les participants qui vapaient depuis le plus longtemps (OR = 4,9 ; IC 95 % 2,11-11,16 ;  $p < 0,001$ ), ceux qui utilisaient des vaporisateurs personnels de dernière génération (OR = 3,1 ; 1,10-8,70 ;  $p = 0,032$ ) et ceux qui utilisaient des liquides avec des arômes autres que tabac ou menthe (ceux qui sont habituellement utilisés au début par les vapoteurs et qu'ils abandonnent pour des liquides fruités ou gourmands) (OR = 2,4 ; 1,07-5,53 ;  $p = 0,035$ ) avaient plus de chances d'avoir arrêté de fumer (46).

Selon les enquêtes anglaises réalisées mensuellement (*Smoking tool kit study*), les fumeurs qui font une tentative d'arrêt sont maintenant plus nombreux à le faire avec la vape qu'avec le TNS (<http://www.smokinginengland.info/>).

Selon les données de l'Eurobaromètre 2014 (enquête réalisée sur plus de 27 000 participants de l'ensemble de la Communauté européenne), ré-analysées par Farsalinos et al. (47) et présentées en extrayant les données pour la France ([https://www.youtube.com/watch?v=XxOoZ\\_79Txo](https://www.youtube.com/watch?v=XxOoZ_79Txo)), les fumeurs français étaient 15 % (autant qu'avec le TNS) fin 2014 à avoir utilisé la vape lors de leur dernière tentative d'arrêt, 39 % avaient réussi à arrêter de fumer et 36 % avaient réduit leur consommation.

### Renormalisation du tabagisme et effet passerelle chez les jeunes

L'une des craintes exprimées par les associations antitabac serait la renormalisation du tabagisme induite par l'utilisation de la vape dans les lieux publics et l'incitation au tabagisme des jeunes qui l'expérimenteraient. Les données dont nous disposons, tant en Angleterre, qu'aux États-Unis ou en France, ne confirment pas ces craintes.

En Angleterre, l'augmentation de la prévalence de l'utilisation de la vape n'a pas ralenti la décroissance du tabagisme tant chez les adultes que chez les jeunes (31). De même aux États-Unis (données provenant du *CDC national youth tobacco survey*, source : blog de Clive Bates "*Briefing on the science and policy of e-cigarettes and vaping*") et en France (données de Paris sans tabac, source : <http://www.leparisien.fr/societe/etude-les-ados-moins-accros-au-tabac-16-05-2014-3845399.php>), la prévalence du tabagisme continue de décroître régulièrement.

### Les substituts nicotiniques

L'indication de réduction de consommation de tabac assistée par TNS en vue d'un arrêt existe déjà en France, mais uniquement avec les formes orales.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du TNS dans la réduction de consommation de tabac chez des fumeurs non désireux d'arrêter de fumer. Une revue systématique de ces études (2) a montré une efficacité dans l'abstinence d'au moins six mois, ainsi que l'abs-

tinence de la semaine 6 à la fin du suivi (12 à 26 mois selon les études).

Toutes ces études ont utilisé une durée de traitement limitée (six à 18 mois selon les études), mais elles ont toutes montré une augmentation du nombre de fumeurs abstinents avec le temps, laissant suggérer que l'utilisation à plus long terme pourrait permettre aux fumeurs les plus dépendants et récalcitrants à l'arrêt de devenir abstinents à plus long terme. C'est le rationnel qui a été utilisé par NICE (5) pour proposer cette indication de réduction du risque avec le TNS. NICE a cependant recommandé un programme de recherche afin de tester l'efficacité du TNS au-delà d'un an, mais aussi d'étudier l'impact qu'aurait ce traitement sur le développement ou la prolongation d'une maladie liée au tabac, ou encore de mesurer l'impact de la réduction de consommation (sans arrêt) sur la santé par rapport au fait de continuer à fumer sans diminution.

## Conclusions

Avec 34 % de fumeurs chez les 15-75 ans (48), la France est une mauvaise élève en termes de réduction du tabagisme dans la population comparé à l'Angleterre où seulement 19 % des 16 ans et plus fument (31).

Une approche de réduction du risque tabagique, en plus d'un intérêt en termes de santé publique, pourrait aussi avoir des répercussions économiques. L'arrêt de la consommation de tabac ou une réduction substantielle du nombre de cigarettes fumées pourraient réduire les absences consécutives aux maladies chroniques dues au tabagisme, mais aussi les coûts des soins et la diminution du nombre d'incendies causés par des cigarettes.

Plusieurs produits ont un profil toxicologique moins dangereux que le fait d'inhaler de la fumée de tabac. Il existe un gradient de risque qui, pour encourager les fumeurs à les adopter, pourrait conduire à taxer les produits de façon proportionnelle au risque. Il paraît absurde d'interdire la vente d'un produit moins risqué comme le snus alors que les cigarettes sont facilement accessibles, même aux mineurs censés être protégés par une interdiction de vente. Le fait que 32,4 % des jeunes de 17 ans fument en France montre bien que cette interdiction n'est pas respectée (49).

Il convient aussi de rappeler qu'avec ces produits de réduction des risques et des dommages, ce sont les uti-

lisateurs qui financent eux-mêmes leur pratique et que cela ne coûte rien à la collectivité.

Il y a aussi un sujet connexe qui nécessiterait d'être abordé, qui est la consommation de cannabis. En France, cette consommation se fait principalement en brûlant de la résine de cannabis mélangée à du tabac, ce qui expose les utilisateurs aux mêmes risques dus à la combustion du tabac. Dans ce domaine aussi, l'utilisation de vaporisateurs permettant de chauffer le cannabis et non pas de le brûler (comme pour le tabac chauffé), ou la vaporisation d'un liquide au THC (principe de la vape) pourraient représenter une réduction des risques non négligeable pour les consommateurs.

L'arrivée du vaporisateur personnel et les données prometteuses en termes d'aide à l'arrêt du tabac chez les fumeurs feraient préférer cette alternative par rapport à des produits à risque réduit à base de tabac (snus, tabac chauffé). Cependant, la vape, qui jusqu'alors bénéficiait d'un statut de produit de consommation courante, est menacée par la nouvelle Directive européenne sur les produits du tabac (alors qu'elle n'en est pas !). L'application de cette Directive va considérablement freiner l'innovation et favoriser les vaporisateurs personnels mis sur le marché par l'industrie du tabac, qui seule aura les moyens, avec l'industrie pharmaceutique, de supporter les contraintes administratives et financières imposées par cette Directive (50). Il conviendrait de réviser la partie concernant les produits du vapotage dans la Directive, de façon à pouvoir bénéficier à la fois d'une meilleure réglementation du marché, mais aussi des bénéfices potentiels qu'elle présente en termes de réduction des risques et des méfaits.

Tout comme l'Angleterre le fait depuis 2013, une autre approche de la réduction du risque tabagique pourrait être l'utilisation du TNS à long terme (5), mais aussi avec une prise en charge plus complète que celle qui est proposée en France pour l'aide à l'arrêt (remboursement de 150 € une fois par an depuis novembre 2016). En Angleterre, l'accès au traitement (suivi et TNS) est gratuit depuis de nombreuses années. ■

J. Le Houezec

La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ? L'utilisation de nicotine sans combustion.

In : Audition publique à l'initiative de la FFA "Réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives", 7-8 avril 2016, Paris.

*Alcoologie et Addictologie*. 2017 ; 39 (2) : 138-147

## Références bibliographiques

- 1 - Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 ; (Issue 11) : Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
- 2 - Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 ; 338 : b1024.
- 3 - Zhu SH, Lee M, Zhuang YL, Gamst A, Wolfson T. Interventions to increase smoking cessation at the population level: how much progress has been made in the last two decades? *Tob Control*. 2012 ; 21 : 110-8.
- 4 - Russell MA. The future of nicotine replacement. *Br J Addict*. 1991 ; 86 : 653-8.
- 5 - National Institute for Health and Care Excellence. Smoking: harm reduction. Manchester : NICE ; 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH45> (accédé le 03/02/2016).
- 6 - US Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health ; 2010.
- 7 - Hughes JR. Motivating and helping smokers to stop smoking. *J Gen Intern Med*. 2003 ; 18 : 1053-7.
- 8 - Treatobacco.net. Section Tolérance. La nicotine n'est pas une cause substantielle de cancer en soi. [http://www.treatobacco.net/fr/page\\_75.php](http://www.treatobacco.net/fr/page_75.php) (accédé le 03/02/2016).
- 9 - Benowitz NL, Lake T, Keller KH, Lee BL. Prolonged absorption with development of tolerance to toxic effects after cutaneous exposure to nicotine. *Clin Pharmacol Ther*. 1987 ; 42 : 119-20.
- 10 - Le Houezec J. Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la nicotine. In : Inserm (dir.). Tabac : comprendre la dépendance pour agir. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, Expertise collective ; 2004. p. XII- 473 (<http://hdl.handle.net/10608/149>).
- 11 - Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ; 29 : 1422-31.
- 12 - Treatobacco.net. Section Tolérance. La nicotine ne constitue pas un facteur de risque significatif pour les accidents cardiovasculaires. [http://www.treatobacco.net/fr/page\\_75.php](http://www.treatobacco.net/fr/page_75.php) (accédé le 03/02/2016).
- 13 - Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol*. 2014 ; 88 : 5-7.
- 14 - Schroff CD. Pharmacologie. Wien : Wilhelm Braumüller ; 1856. p. 523-5.
- 15 - Gourlay SG, Benowitz NL. Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 ; 62 : 453-63.
- 16 - Christensen LB, van't Veen T, Bang J. Three cases of attempted suicide by ingestion of nicotine liquid used in e-cigarettes. *Clin Toxicol*. 2013 ; 51 : 290.
- 17 - Hajek P, Etter JF, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*. 2014 ; 109 : 1801-10.
- 18 - Benowitz NL, Zevin S, Jacob P 3<sup>rd</sup>. Suppression of nicotine intake during ad libitum cigarette smoking by high-dose transdermal nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 ; 287 : 958-62.

- 19 - Zevin S, Jacob P 3<sup>rd</sup>, Benowitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 ; 64 : 87-95.
- 20 - Jarvis MJ, Boreham R, Primatesta P, Feyerabend C, Bryant A. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers: evidence from a representative population survey. *J Natl Cancer Inst*. 2001 ; 93 : 134-8.
- 21 - Benowitz NL, Jacob P 3<sup>rd</sup>, Kozlowski LT, Yu L. Influence of smoking fewer cigarettes on exposure to tar, nicotine, and carbon monoxide. *N Engl J Med*. 1986 ; 315 : 1310-3.
- 22 - Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, Nides MA, Kiley JP. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. *Lung Health Study Research Group*. *Chest*. 1996 ; 109 : 438-45.
- 23 - Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function in Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 166 : 675-9.
- 24 - Le Houezec J, McNeill A, Britton J. Tobacco, nicotine and harm reduction. *Drug Alcohol Rev*. 2011 ; 30 : 119-23.
- 25 - Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR). Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products, 6 February 2008. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihr/docs/scenihr\\_o\\_013.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_013.pdf) (accédé le 03/02/2016).
- 26 - Directive 2014/40/UE du Parlement Européen et du Conseil du 3 avril 2014 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits du tabac et des produits connexes, et abrogeant la directive 2001/37/CE. [http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir\\_201440\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_fr.pdf) (accédé le 03/02/2016).
- 27 - Royal College of Physicians. Harm reduction in nicotine addiction. London : Royal College of Physicians ; 2007. <http://www.sfata.org/wp-content/uploads/2013/06/Harm-Reduction-in-Nicotine-Addiction.pdf> (accédé le 03/02/2016).
- 28 - Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerström K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control*. 2003 ; 12 : 349-59.
- 29 - Etter JF. Nouveaux vaporisateur de tabac : comment réagir ? *Rev Med Suisse*. 2015 ; 11 : 1295-7.
- 30 - Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 ; 5 : 67-86.
- 31 - Public Health England. E-cigarettes: an evidence update. PHE publication gateway number: 2015260 ; 2015. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/457102/E-cigarettes\\_an\\_evidence\\_update\\_A\\_report\\_commissioned\\_by\\_Public\\_Health\\_England\\_FINAL.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf) (accédé le 03/02/2016).
- 32 - Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*. 2015 ; 372 : 392-4.
- 33 - Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in "dry puff" conditions. *Addiction*. 2015 ; 110 : 1352-6.
- 34 - Bertholon JF, Becquemin MH, Roy M, Roy F, Ledur D, Annesi Maesano I, Dautzenberg B. Comparaison de l'aérosol de la cigarette électronique à celui des cigarettes ordinaires et de la chicha. *Rev Mal Respir*. 2013 ; 30 (9) : 752-7.
- 35 - St Helen G, Havel C, Dempsey DA, Jacob P 3<sup>rd</sup>, Benowitz NL. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction*. 2016 ; 111 (3) : 535-44.
- 36 - Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X, Fu M, Pérez-Ortuño R, Pascual JA, Saltó E, Fernández E. Cigarettes vs. e-cigarettes: passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res*. 2014 ; 135 : 76-80.
- 37 - Domino EF, Hornbach E, Demana T. The nicotine content of common vegetables. *New Engl J Med*. 1993 ; 329 : 437.
- 38 - Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep*. 2014 ; 4 : 4133.
- 39 - Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. "Vaping" profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*. 2013 ; 108 : 1115-25.

- 40 - Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse*. 2013 ; 7 : 139-46.
- 41 - McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 ; (Issue 12) : Art. No.: CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
- 42 - Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 ; 382 : 1629-37.
- 43 - Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, Polosa R. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*. 2013 ; 8 : e66317.
- 44 - Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction*. 2014 ; 109 : 1531-40.
- 45 - Polosa R, Caponnetto P, Cibella F, Le Houezec J. Quit and smoking reduction rates in vape shop consumers: a prospective 12-month survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 ; 12 : 3428-38.
- 46 - Tackett AP, Lechner WV, Meier E, Grant DM, Driskill LM, Tahirheli NN, Wagener TL. Biochemically verified smoking cessation and vaping beliefs among vape store customers. *Addiction*. 2015 ; 110 (5) : 868-74.
- 47 - Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction*. 2016 ; 111 (11) : 2032-40.
- 48 - Guignard R, Beck F, Wilquin JL, Andler R, Nguyen-Thanh V, Richard JB, Arwidson P. La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du baromètre santé 2014. *BEH*. 2015 ; (29 mai, 17-18). [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/pdf/2015\\_17-18.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/pdf/2015_17-18.pdf) (accédé le 04/02/16).
- 49 - Spilka S, Le Nézet O, Ngantcha M, Beck F. Consommation de tabac et usage de cigarette électronique à 17 ans en France, 2014. *BEH*. 2015 (29 mai, 17-18). [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/pdf/2015\\_17-18.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/pdf/2015_17-18.pdf) (accédé le 04/02/16).
- 50 - Farsalinos KE, Le Houezec J. Regulation in the face of uncertainty: the evidence on electronic nicotine delivery systems (e-cigarettes). *Risk Manag Healthc Policy*. 2015 ; 8 (Sep 29) : 157-67.