

## BPCO et impératif de sevrage tabagique

# Une nouvelle étude se penche sur la BPCO et les produits de tabac chauffé

**CATANE** – Comment évoluent des patients BPCO qui, ne parvenant pas à se passer de nicotine, substituent la cigarette par un dispositif de tabac chauffé (*heat not burn*)? Selon une étude pionnière, il y a lieu de penser qu'ils améliorent leur état par rapport à ceux qui ne changent rien à leur comportement en matière de tabagisme.

Le fardeau que représente la BPCO pour le système de santé n'est pas près d'être allégé. Ceci s'explique par les effets cumulés de décennies d'exposition des fumeurs aux toxiques de la combustion du tabac. Malheureusement, trop d'échecs sont encore enregistrés sur la voie du sevrage tabagique chez les patients BPCO. Les limites des stratégies traditionnelles interrogent. Comme la cigarette n'est plus aujourd'hui qu'un moyen d'obtention de la nicotine parmi d'autres (vapettes, dispositif chauffant le tabac dénommés *heat not burn*), d'autres stratégies ont émergé, dites de réduction des risques.

En juillet 2020, la FDA a estimé dans le cadre de sa procédure dite de MRTP (*modified risk tobacco product authorization*) qu'un fumeur qui passe exclusivement à un dispositif chauffant des sticks de tabac, le Tobacco Heating System (commercialisé sous le nom d'Iqos®), est associé à une réduction significative de l'exposition de l'organisme aux constituants nocifs contenus dans la cigarette (*modified exposure claim*). Quelle est la portée de cette décision du régulateur américain, prise sur la base de données biologiques et cliniques? Compte tenu de l'existence de plusieurs classes de risque, on peut raisonnablement penser qu'il vaut mieux pousser le fumeur à réduire son exposition aux plus fortes

### Impact de l'utilisation de HTP sur le nombre d'exacerbations de la BPCO

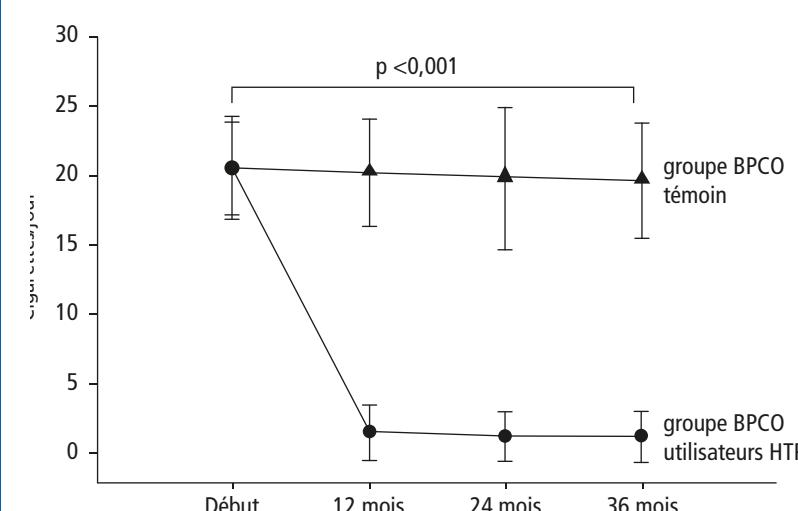


Fig. 1 : Nombre de cigarettes fumées par jour au début de l'étude, à la visite de suivi 1 ( $12 \pm 1,5$  mois), à la visite 2 ( $24 \pm 2,5$  mois) et à la visite 3 ( $36 \pm 3$  mois) par les patients BPCO utilisateurs de produits de tabac chauffé – HTP (cercles fermés) et par les patients BPCO du groupe témoin (triangles fermés).

doses de toxiques en lui faisant privilégier d'autres catégories de produits. Dans de nombreux contextes, ce raisonnement est actuellement fondé, notamment celui de la BPCO, où il prend d'ailleurs toute son importance. Une étude exploratoire italienne s'y est intéressée en quantifiant un certain nombre de paramètres à des fins de comparaison de deux sous-populations de patients BPCO, l'une ayant continué de fumer comme avant, l'autre ayant partiellement ou totalement substitué la cigarette classique par un dispositif de tabac chauffé<sup>1</sup>.

#### Des évaluations objectives et subjectives qui concordent

Une quarantaine de participants chez lesquels le diagnostic de BPCO a été posé conformément aux directives GOLD ont été recrutés dans quatre

hôpitaux italiens. Préalablement et parallèlement à l'expérimentation, ils ont été traités par les combinaisons habituelles de corticostéroïdes, bêta-agonistes, anticholinergiques de longue durée d'action inhalés. Un sous-groupe de 19 patients a continué à fumer (groupe témoin). Le suivi a duré trois ans. L'autre sous-groupe, également de 19 patients a substitué – entièrement ou partiellement – la cigarette classique par un dispositif de tabac chauffé. Les chercheurs ont comparé des paramètres clés caractérisant les deux sous-populations à 12, 24 et 36 mois du suivi. Ces paramètres étaient le nombre de cigarettes fumées dans la journée, les données spirométriques (indice de Tiffeneau), le nombre annuel d'épisodes d'exacerbations de BPCO, le résultat au test de marche de 6 minutes et les résultats au score CAT rapportés par les patients eux-

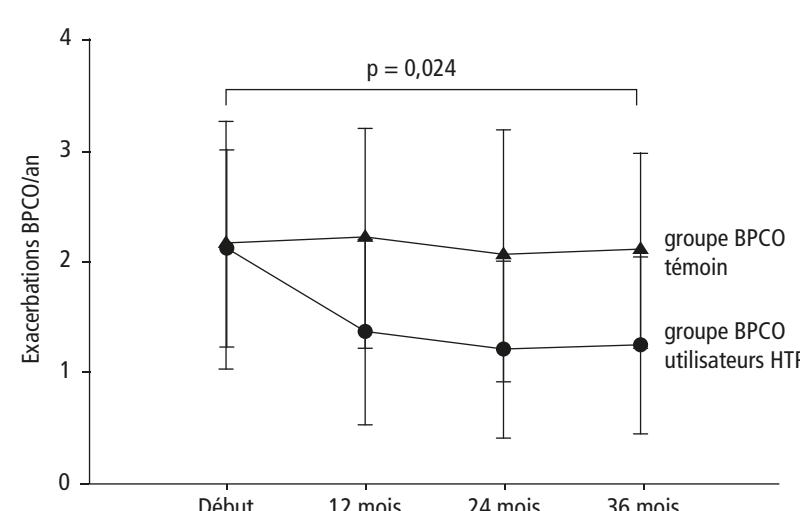


Fig. 2 : Nombre d'exacerbations de BPCO par an au début de l'étude, à la visite de suivi 1 ( $12 \pm 1,5$  mois), à la visite 2 ( $24 \pm 2,5$  mois) et à la visite 3 ( $36 \pm 3$  mois), par les patients BPCO utilisateurs de produits de tabac chauffé – HTP (cercles fermés) et par les patients BPCO du groupe témoin (triangles fermés).

mêmes. Ce score est destiné à évaluer le fardeau de la maladie au quotidien.

Aux trois étapes de suivi, aucune différence significative entre les deux sous-groupes (substitution et contrôle) n'a pu être établie pour les données spirométriques (VEMS, CVF). Toutefois, la comparaison de tous les autres paramètres a montré les avantages obtenus grâce à la substitution. Les auteurs ont ainsi relevé un enseignement important, à savoir que le nombre d'exacerbations dues à la BPCO a baissé de manière constante tout au long de l'étude – dans une proportion d'environ 40% – chez les patients qui ont cessé de fumer des cigarettes classiques ou réduit sensiblement leur nombre après substitution par le dispositif de tabac chauffé. Ils ont observé qu'environ six utilisateurs sur dix de ces dispositifs ont entièrement abandonné la cigarette classique au cours des

trois ans du suivi, alors que les *dual users* ont quasiment diminué leur consommation de deux tiers. Toutefois, les résultats aux scores CAT et à l'épreuve de marche de 6 minutes se sont significativement améliorés suite à la substitution. Quelques participants du groupe ayant abandonné la cigarette classique ont même gagné une classe selon la classification GOLD pour passer à la classe inférieure, de moindre sévérité. Ces investigations, les premières du genre à décrire les effets à long terme de l'abandon de la cigarette au profit d'un dispositif de tabac chauffé chez des patients BPCO, feront date dans l'attente d'être corroborées par d'autres travaux.

Denis Vitel, dr pharm.

1. Polosa R, Morjaria JB et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. Intern Emerg Med. 2021 Apr; 16(3): 687-696

## Produits de substitution à la cigarette classique

# Un taux de nicotine proche de la cigarette gage d'efficacité

**LONDRES** – Les systèmes électriques de diffusion de nicotine ou dispositifs de vape ou vapotage sont utilisés par certains fumeurs pour réduire leur tabagisme ou essayer d'arrêter de fumer.

Dans cette étude financée par le NIH et la FDA, les auteurs ont évalué dans quelle mesure la vape avec différents taux de nicotine permet de réduire l'exposition aux produits toxiques de la cigarette et la consommation de cigarettes chez des fumeurs souhaitant fumer moins.

Les chercheurs ont inclus en tout 520 patients de 21 à 65 ans dans deux centres (46,2 ans en moyenne),

fumant 18,6 cigarettes par jour depuis au moins un an, avec un taux de monoxyde de carbone (CO) expiré de 22,7 ppm à l'inclusion, souhaitant fumer moins mais sans pour autant arrêter.

Ils les ont randomisés en insu entre quatre groupes: trois groupes avec une e-cigarette à l'allure d'un stylo, avec un liquide de recharge sans nicotine, à 8 mg/ml (taux faible) et 36 mg/ml (taux équivalent à une cigarette) et le quatrième avec un tube en plastique ayant l'aspect d'une cigarette mais sans vapeur ni nicotine. Tous les patients ont reçu en parallèle des conseils pour réduire leur consommation quotidienne de cigarettes.

Au cours de l'étude, plus d'un tiers des patients (36%) ont abandonné l'étude, le taux d'abandons étant globalement comparable entre les groupes. Après six mois, le taux urinaire d'un métabolite d'un carcinogène pulmonaire spécifique du tabac a été mesuré, le 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL). Il apparaît que le taux de NNAL a baissé dans tous les groupes mais qu'une différence est statistiquement significative entre les fumeurs ayant vapé 36 mg/ml et ceux utilisant le simple tube en plastique, avec un taux de resp. 210,8 pg/mg de créatinine et 346,1 pg/mg de créatinine. Concernant le NNAL, la différence n'était pas significative entre le tube en plastique et la vape sans nicotine ou à faible dose.

En parallèle, le nombre de cigarettes quotidiennes a baissé au fil des semaines, avec 7,4 cigarettes en moyenne pour les fumeurs utilisant la vape avec un taux de nicotine à 36 mg/ml vs 11,2 cigarettes pour ceux utilisant un substitut de cigarette, une différence significative.

Globalement, le nombre de cigarettes quotidiennes a baissé de manière significative par rapport à la moyenne à l'inclusion pour tous les fumeurs utilisant la vape, avec ou sans nicotine, et par rapport au

simple tube en plastique, font remarquer les chercheurs. Des résultats comparables ont été observés pour le taux de CO expiré mais pas pour le taux urinaire de cotinine.

Globalement, cette étude montre que la vape avec un taux de nicotine comparable à celui d'une cigarette est efficace pour réduire à la fois le tabagisme et l'exposition aux toxiques de la cigarette classique, et suggère l'intérêt de poursuivre l'évaluation des dispositifs de vape avec un taux connu de nicotine, concluent les chercheurs.

ld

Cobb C et al. Lancet Respiratory Medicine. 21 Apr 2021

Entretien avec le Pr Riccardo Polosa, Université de Catane, Italie

# « Nous avons des messages forts pour les fumeurs atteints de BPCO »



Le Pr  
Riccardo  
Polosa  
Université de  
Catane, Italie  
Photo: m&d

**Quels sont les principaux enseignements à tirer de votre récente publication<sup>1</sup> sur une population de patients BPCO qui a substitué, totalement ou partiellement, la cigarette classique pour des dispositifs chauffant des sticks de tabac sur trois ans ?** D'après mon expérience personnelle, certains patients BPCO ne peuvent ou ne veulent pas arrêter de fumer malgré le fait qu'il est notoire que la cigarette est un facteur de risque redoutable dans leur pathologie. Notre étude, la première en son genre, a suivi une série de paramètres descriptifs de la santé de patients BPCO qui ont cessé de fumer des cigarettes classiques après les avoir substituées par des produits de tabac chauffé. Après trois ans de suivi, nos données ont montré que ces produits ont permis de réduire de plus de 40 % le nombre moyen d'exacerbations aiguës. Cette réduction était associée à des bénéfices en termes de qualité de vie et de performances à l'exercice physique. Aucun de ces changements n'a été observé chez les patients BPCO qui ont continué à fumer.

**Il y a deux ans, nous vous avons interrogé sur l'intérêt croissant, dans la communauté médicale et chez les patients, pour la réduction des risques par des dispositifs alternatifs de délivrance de nicotine ? Les choses ont-elles changé depuis ?**

Étant donné que la plupart des schémas de sevrage tabagique semblent ne pas fonctionner chez la grande majorité des fumeurs devenus patients BPCO et que beaucoup de patients souffrant de cette pathologie continuent à fumer malgré leurs symptômes, l'intérêt de la communauté médicale pour les approches alternatives est grand et va le rester. Les patients BPCO sont confrontés à une affection invalidante. Si le fait de s'affranchir de la cigarette classique grâce aux produits de tabac chauffé apporte une amélioration de leur santé, je ne vois pas pourquoi

on n'encouragerait pas une telle démarche.

En Angleterre, l'usage de produits à bas risque est recommandé par des médecins et des professionnels de santé dans le cadre de *smoking cessation programs*: nous espérons que nous allons bientôt pouvoir assister à une telle conversion dans le monde entier. Malheureusement, beaucoup d'informations erronées pèsent encore sur l'usage des produits de tabac chauffé, comme la cigarette électronique, souvent assimilés au tabagisme ordinaire. Or, l'utilisation de ces produits peut améliorer la qualité de vie de patients atteints de maladies très comparables dans leurs effets. Il ne fait aucun doute que le contexte est propice à l'introduction de dispositifs à bas risque dans des programmes thérapeutiques, en particulier dans des pathologies bien déterminées. L'intérêt des patients comme de groupes d'intérêt publics le prouve. Il faut dire que la pandémie n'a pas aidé à faire reculer les maladies liées au tabagisme, mais elle a aussi aidé beaucoup de fumeurs à envisager un mode de vie plus sain, parfois même en optant pour des alternatives bien moins risquées par comparaison à la cigarette classique.

**Vous avez utilisé la même méthodologie dans une autre étude<sup>2</sup> pour décrire les effets à long terme du remplacement des cigarettes combustibles par des e-cigarettes dans une population atteinte de BPCO: mesure du nombre d'exacerbations, comparaison de paramètres respiratoires et de scores.**

Oui, la même approche méthodologique est opérante. Il est question de substitution de la cigarette classique contenant du tabac par des technologies de délivrance de nicotine sans combustion. Les résultats positifs obtenus dans nos études sont significatifs et cliniquement pertinents. Le plus important est de dire que nos constatations n'étaient pas une surprise. Nos conclusions sont en accord avec ce que nous avons appris sur la composition chimique de la fumée issue de la combustion du tabac ainsi que sur la pathogénèse de la BPCO ces dernières 30 à 40 années. Nos conclusions stipulent que nous sommes quasi certains que le fait de substituer la cigarette contenant du tabac par des

produits sans combustion de nicotine – vape ou produits de tabac chauffé – devrait être une avancée majeure.

**Quelles sont la portée, l'intérêt et les limites de cette méthodologie ?**

Le but de l'investigation était d'évaluer tout changement subjectif ou objectif en lien avec la BPCO. Le fait d'éviter l'exposition aux composés chimiques générés par la combustion des cigarettes classiques est connu pour ralentir la progression de la maladie et améliorer la santé des patients. Environ 60 % des patients BPCO utilisant des produits chauffant le tabac se sont totalement abstenus de fumer des cigarettes classiques tout au long de notre étude, alors que chez ceux qui ont tout de même continué à fumer en parallèle – sujets à consommation duale ou *dual users* – nous avons relevé une baisse constante de la consommation quotidienne de cigarettes. Ils faudra certes poursuivre nos investigations sur les effets à long terme sur la santé des produits de tabac chauffé. Cela dit, nous avons observé une diminution du nombre d'exacerbations de BPCO comparable aux traitements médicalement standards. On peut penser que la substitution par les produits de tabac chauffé a abaissé la sensibilité des voies aériennes aux infections.

Notre étude est plutôt de dimension modeste, avec une durée de suivi relativement limitée, à savoir trois ans. Cependant, la tendance à vouloir écarter automatiquement les études dont les échantillons sont limités sous prétexte qu'elles n'apportent pas grand-chose devrait cesser. Dans le cas spécifique de nos travaux, les résultats sont toujours significatifs et cliniquement pertinents sur toute la durée de l'investigation, malgré la taille modeste de l'échantillon. Ceci suggère que l'hypothèse selon laquelle les données obtenues ne l'ont été que par un heureux hasard est hautement improbable. Il est bien trop réducteur de suggérer que notre travail – qui confirme ce qui est raisonnablement prédictible – ne possède pas la puissance statistique nécessaire pour tirer des quelconques conclusions. Nous avons bel et bien tiré des conclusions dont nous sommes certains.

**Vous avez insisté sur l'importance de la qualité de vie pour les pa-**

**tients BPCO. Est-il facile pour les chercheurs d'objectiver des différences de qualité de vie qui ne peuvent être contestées pour subjectivité ?**

Beaucoup d'améliorations rapportées par les patients BPCO inclus dans notre étude sont certes subjectives. Pourtant, si nous mettons en parallèle leurs dires décrivant des changements, par définition subjectifs, avec les données issues d'évaluations objectives, il s'avère que nous avons des choses importantes à communiquer à tous les patients.

**Vous avez une expérience de suivi de cohortes d'une quarantaine de patients BPCO ayant substitué la cigarette – cinq ans par la cigarette électronique<sup>3</sup>, trois ans par un produit heat not burn. Que penser des risques auxquels s'exposent ceux que l'on désigne par *dual users*, qui ne substituent donc que partiellement ?**

Ces doubles usagers combinent en effet la consommation de produits à bas risque à celle de la cigarette classique. Pendant la durée de nos études, ils ont diminué sensiblement le nombre de cigarettes quotidiennes. Dans cette catégorie de sujets, nous avons observé des progrès dans l'évolution des paramètres respiratoires, tant subjectifs qu'objectifs, des progrès proches de ceux mesurés dans le sous-groupe qui a complètement abandonné la cigarette.

**La compilation de données scientifiques décrivant les effets de la substitution de la cigarette classique par des dispositifs alternatifs délivrant de la nicotine ne constitue qu'un domaine de recherche émergent, et controversé...**

Nous revendiquons le fait d'être des pionniers et nous reconnaissions que la recherche scientifique sur l'inversion des effets délétères dus à l'exposition aux toxiques de la fumée du tabac, au niveau individuel, est balbutiante. Nous n'y voyons toutefois pas matière à controverse. Il n'existe pas une seule contribution scientifique qui réfute le fait que la substitution de sources combustibles de nicotine par des sources non combustibles ait des effets positifs sur la santé. L'intérêt pour la réduction des risques liés au tabagisme ne cesse de croître et la qualité de la

recherche dans ce domaine est en train de s'améliorer. Ici, au CoEHAR (n.d.r. *Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction*), nous coordonnons un certain nombre de programmes de recherche novateurs dont la finalité est de recenser les risques et bénéfices associés aux dispositifs alternatifs de délivrance de nicotine.

**De quoi avons nous besoin pour plus de certitude ? D'études incluant des populations plus larges ? De mieux connaître les effets de la substitution aux niveaux moléculaire et cellulaire, comme l'inflammation, les lésions de l'ADN, le stress oxydatif, etc. ?**

Il faut des études multicentriques de plus longue durée. Elles sont nécessaires pour déterminer et élucider le rôle émergent des technologies de délivrance de nicotine sans combustion dans le servage tabagique, la prévention des rechutes et, enfin, dans la résolution des effets délétères pour la santé chez les fumeurs atteints de BPCO qui ont substitué la cigarette par ces technologies.

L'impact délétère des constituants chimiques de la fumée du tabac sur les systèmes cellulaires a été mis en évidence et confirmé régulièrement depuis des décennies. C'est pour cela qu'il est prévisible que la substitution de la cigarette contenant du tabac par des sources de nicotine ne faisant pas intervenir de combustion, tels les vapoteuses ou dispositifs chauffant des sticks de tabac, vont permettre des avancées significatives. Cependant, des études précliniques – s'appuyant sur des systèmes *in vitro* ou des modèles animaux – peuvent ne pas apporter d'information ou, pire, s'avérer trompeuses. Ceci s'explique par des profils d'études inadaptés qui ne reproduisent pas les conditions normales d'utilisation des dispositifs étudiés ou encore par l'absence d'application d'une méthodologie standard fiable.

Propos recueillis par  
Denis Vitel, dr pharm.

1. Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–696.

2. Polosa R et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 2533–2542.

3. Polosa R et al. Ther Adv Chronic Dis. 2020; 11: 2040622320961617.

## TRIBUNE MÉDICALE

L'hebdomadaire suisse du médecin  
© 2021

Éditeur:  
swissprofessionalmedia AG

Délégué général:  
Oliver Kramer

Rédacteur en chef  
Directeur de la rédaction:  
Dr Theo Constanda

Rédactrice en chef adjointe:  
Dr Isabelle Ruchet

Direction formation continue & projets numériques  
Dr Tobias Hottiger

Correctorat et traductions:  
Hugues Blöchliger

Correspondants permanents:

Claudia Benetti,  
Dr rer nat Klaus Duffner,  
Dr Arnd Fussinger,  
Oliver Grivat,  
Dr Eric-Xavier Jensen,  
Dr Susanne Kammerer,  
Dr Dorothea Ranft,  
Christine Vetter,  
Maria Weiß,  
Dr Christian Werler,  
Dr Andrea Würker

Direction réalisation:  
Michael Köb

PAO:  
Michael Köb

Direction des ventes:  
Antonino Diaco (Annonces Rx)  
Tél. 058 958 96 17, adiaco@medical-tribune.ch  
Key Account Manager

Biagio Ferrara (Annonces Rx)  
Tél. 058 958 96 45, bferrara@medical-tribune.ch  
Key Account Manager

Marc Philipp (Annonces Rx)  
Tél. 058 958 96 43, mphilipp@medical-tribune.ch  
Key Account Manager

Annonces:  
Dominique Hess  
Tél. 058 958 95 19  
Tarifs du 1.1.2021

Marketing:  
Daniela Chevrolet-Uhl, daniela.chevrolet@s-p-m.ch

Diffusion:  
abo@medical-tribune.ch

Impression:  
PRINTEC OFFSET medienhaus, D-34123 Kassel

Adresse:  
Swiss Professional Media AG  
Tribune Médicale  
Grosspeterstrasse 23,  
Case postale, CH-4002 Bâle

Téléphone: 058 958 96 96

Télécopie: 058 958 96 90

www.medical-tribune.ch

Conditions d'abonnement:

tarif annuel Fr. 138.–,  
étudiant Fr. 90.– (port et TVA inclus).  
L'abonnement peut être résilié par écrit moyennant un préavis de quatre semaines.

Les reproductions des articles sont soumises à l'autorisation de l'éditeur.

Les manuscrits doivent être envoyés à l'éditeur.  
Les articles précédés du nom de l'auteur  
réflètent une opinion personnelle, ne correspondant pas nécessairement au point de vue de l'éditeur.

Par l'envoi d'un manuscrit, l'auteur donne son accord pour une publication intégrale ou partielle de son texte dans toutes les éditions, publications spéciales ou supports électroniques de Medical Tribune Group et des maisons d'édition associées.