

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THÈSE d'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FAYARD Olivia, Florence, Laurie

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2018

**INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE AU COURS DU
SEVRAGE TABAGIQUE ASSOCIANT LES SUBSTITUTS
NICOTINIQUES A LA CIGARETTE ELECTRONIQUE**

Président :
Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand
Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand
Monsieur PERRIOT Jean, Docteur, Dispensaire Emile Roux, Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mlle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MASDASY Salwan
Mme NOURRISSON Céline

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Monsieur Philippe VORILHON, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand,
Médecine Générale.**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en remercie.

A NOTRE JURY DE THESE

**Monsieur Laurent GERBAUD, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand,
Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention**

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury.
Merci de votre enseignement au cours de mon internat.
Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur Marc RUIVARD, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand,
Chef de service de Médecine Interne**

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury.
Merci de votre enseignement au cours de mon internat.
Soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur Jean PERRIOT, Docteur, Dispensaire E. Roux, Centre de Lutte Anti-
Tuberculeux et centre de tabacologie**

Je tiens à vous remercier tout particulièrement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Merci de m'avoir fait profiter de vos grandes connaissances, de votre disponibilité, de vos conseils et relectures avisées.

DEDICACES PERSONNELLES

A **Thomas**. Merci pour ton amour, ton écoute et ton soutien de tous les moments.

A **Papa, Maman**. Je n'ai pas de mots assez forts pour vous remercier d'avoir toujours crus en moi et accompagnés avec bienveillance jusqu'au bout de cette aventure. Ancien fumeur depuis maintenant 20 ans, ta volonté est sans faille malgré les difficultés, Papa je suis fière de toi. Je vous aime. Une grande pensée pour **Mamie** qui n'a pas pu être présente ce soir.

A **Max, Nico et Laety**. Je vous aime pour tout ce vous m'apportez.

A ma **belle-famille**, merci de votre soutien.

A **Laure** aka Choupie, merveilleuse rencontre de cet internat en médecine interne. Même si les séances de fitness étaient une épreuve, merci d'avoir été là pour me faire partager de superbes moments de rires et de joie avec les 2 hommes de ta vie, **Robin et Léo**.

A **Rockry et Stéph**, mes 2 rencontres inoubliables de l'externat, merci pour cette amitié sincère, dont le temps et la distance ne pourront jamais altérer. **Pascal** aka « Collègue », mes débuts à tes côtés en gériatrie ont été un réel plaisir (on taira les TR...). J'étais loin d'imaginer que 9 ans plus tard nous deviendrions collègues généralistes.

A mes amies d'enfance **Clio, Anne-Laurène et Axelle** qui connaissaient mon souhait le plus cher de devenir médecin, merci de votre soutien et de votre patience.

Mais également à tous mes merveilleux co-internes devenus de véritables amis avec leur moitié : A **Charlotte et Yannick** (et **Nohan** !) que j'ai connu dès le premier semestre d'internat en pneumologie, merci de votre amitié, soutien, générosité et authenticité. A **Hervé et Camille**, et à ces belles soirées à parler du Japon (entre autre !). Merci à toi Hervé de m'avoir soutenu durant ce semestre en médecine interne, de m'avoir fait partager tes connaissances et de m'avoir aidé plus d'une fois quand je me sentais dépassée. A **Leïla** avec qui nous avons philosophé des heures durant, merci pour ta générosité, ta sensibilité et ta sagesse. A **Johanna et Wilfrid** (et **Emma**), merci pour ces bons moments passés ensemble.

Aux amis d'Auvergne, de Lyon et de Paris : **Camille, Bertrand et Manu, Edouard, Bertrand et Caroline, François, Charles, Fanny et Florian**, ne changez rien.

Un grand merci à **Sarah, Christophe, Stéphanie et Bénédicte**, mes « mentors », pour m'avoir fait découvrir ce qu'est la médecine générale au travers de leurs expériences et encouragé mes premiers remplacements avec bienveillance, patience et disponibilité.

Merci aux supers secrétaires médicales, **Valérie et Isabelle** pour leur bonne humeur et leur aide. Merci à toutes les équipes soignantes que j'ai eu la chance de croiser tout au long de cet internat et particulièrement à **Adeline** aka « Madame Soleil ».

Un grand merci à **Aurélien Mulliez** pour sa disponibilité et sa réactivité.

TABLE DES MATIERES

Bréviaire	Page 12
Introduction : état des connaissances	Page 13
Matériels et méthodes	Page 15
1. Recueil des données	
2. Description de la population	
3. Analyses des données	
Résultats	Page 18
1. Caractéristiques de l'échantillon	
2. Variations du taux du monoxyde de carbone expiré (COE)	
3. Variations du French Tobacco Craving Questionnaire (FTCQ)	
4. Analyses univariées en sous-groupes	
Discussion	Page 24
Conclusion	Page 28
Références	Page 29
Annexes	Page 32
N°1. Composition d'une cigarette électronique	
N°2. Test de Fagerström en 6 questions	
N°3. French Tobacco Craving Questionnaire en 12 questions	
N°4. Serment d'Hippocrate	

BREVIAIRE

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

COE : monoxyde de carbone expiré

e-cig : cigarette électronique

FTCQ : French Tobacco Craving Questionnaire

FTND : Fagerström Test for Nicotine Dependance

HCS : *Hard-core smokers* ou gros fumeurs très dépendants

PA : paquets-années (nombre de cigarettes fumées par jour x nombre d'années de tabagisme)

ppm : partie par million

SN : substitut nicotinique

INTRODUCTION : ETAT DES CONNAISSANCES

Le tabagisme est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Même si depuis 2010, la prévalence du tabagisme tend à se stabiliser en France, les fumeurs actifs représentent 34,1% des 15-75 ans, avec 28,2% de fumeurs réguliers (1). La toxicité du tabac, en partie due au monoxyde de carbone (CO) relâché dans la phase gazeuse de la fumée et résultant de la combustion incomplète de toute molécule organique, est responsable d'une inflammation chronique des tissus qui, à moyen et long termes, représente un facteur de risque majeur de cancers, maladies respiratoires et cardio-vasculaires. Le CO dans l'air expiré est depuis longtemps utilisé comme biomarqueur non spécifique du tabagisme. Sa mesure à l'aide du CO testeur, exprimée en ppm, est immédiate, non invasive et reflète l'intensité de l'inhalation de la fumée de tabac (2). Selon les études, les seuils de positivité (cut-off) varient de 3 à 10 ppm (3). Au cours du sevrage tabagique, cette mesure permet de rendre compte de l'abstinence à la cigarette mais est également une source d'encouragement pour les patients ayant réussi à réduire leur consommation tabagique. L'interprétation du CO expiré, reste cependant à confronter avec les données cliniques, certaines pathologies pouvant augmenter la production endogène de CO comme l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore le diabète (4-6).

En 2014, selon le Baromètre santé 2014, l'usage actuel de la cigarette électronique concerne 6% de la population des 15-75 ans. Ils sont 57,3% à l'utiliser quotidiennement, soit 2,9% de la population générale (7). La cigarette électronique (e-cig) ou « vapoteuse », nicotinée ou non, est présentée comme un moyen d'aide au sevrage tabagique sans pour autant avoir démontré d'efficacité supérieure face au traitement de référence utilisant les substituts nicotiques que sont les patches (8). Une étude de 2014 de McRobbie et al, (9) montre qu'aucune différence significative n'existe dans l'abstinence à six mois de la consommation de tabac entre la cigarette électronique nicotinée et les patches. Toutefois, une réduction significative du tabagisme est observée chez les patients qui continuent de fumer du tabac et utilisent conjointement leur cigarette électronique (10-12), ce qui la place davantage dans une stratégie de réduction des risques.

Le fonctionnement de la cigarette électronique (Annexe n°1), qui utilise la vaporisation d'un e-liquide à l'aide d'une résistance alimentée par une batterie plutôt qu'une combustion, pourrait permettre une réduction des risques liés au CO à moyen et long termes.

L'objectif de cette étude est de vérifier s'il existe une moindre intoxication au CO au cours du sevrage tabagique avec l'e-cigarette par rapport aux seuls utilisateurs de cigarettes conventionnelles chez des patients recevant une substitution nicotinique, témoignant d'une diminution du tabagisme. L'objectif secondaire est d'identifier un lien éventuel entre la réduction du désir impérieux de fumer, ou *craving*, et l'utilisation de la cigarette électronique au cours du sevrage tabagique. Enfin, les compositions non standardisées des e-liquides associant nicotine, eau, propylène glycol et nombreux arômes, n'ayant pas encore fait la preuve de l'absence d'effets indésirables à long terme chez l'homme, la cigarette électronique demeure un produit de consommation courante qui ne peut pas être recommandée en première intention par les équipes soignantes (13). Toutefois, sa toxicité paraît inférieure à celle de la cigarette ; elle peut aider les patients qui souhaitent utiliser ce moyen en utilisation exclusive pour arrêter de fumer (8). Il convient donc de s'interroger sur l'attitude des soignants vis-à-vis des patients qui demandent un conseil d'utilisation au praticien afin de réduire leur consommation de tabac.

MATERIELS ET METHODES

1. Recueil des données

Pour cette étude rétrospective multicentrique, les recueils de données se sont effectués au Dispensaire Emile Roux de Clermont-Ferrand, principal centre d'aide à l'arrêt du tabac de l'agglomération, ainsi que dans les services de tabacologie des CHU de Saint-Etienne et de Grenoble. Entre juillet 2017 et mai 2018, plusieurs milliers de dossiers patients ont pu être analysés à partir d'une base de données informatisée pour les centres de Clermont-Ferrand (logiciel Webvax^R) et de Grenoble (logiciel CDT Net^R), et à partir des archives pour le centre de Saint-Etienne.

Du 31 décembre 2013 au 01 septembre 2017, 513 patients ont été isolés dans la base de données du logiciel Webvax^R avec le mot clés « e-cig », dont 108 ayant testé au moins une fois la cigarette électronique et 405 ayant eu un sevrage tabagique toutes méthodes confondues. Les dossiers électroniques ont ensuite tous été analysés puis répartis entre les 2 cohortes.

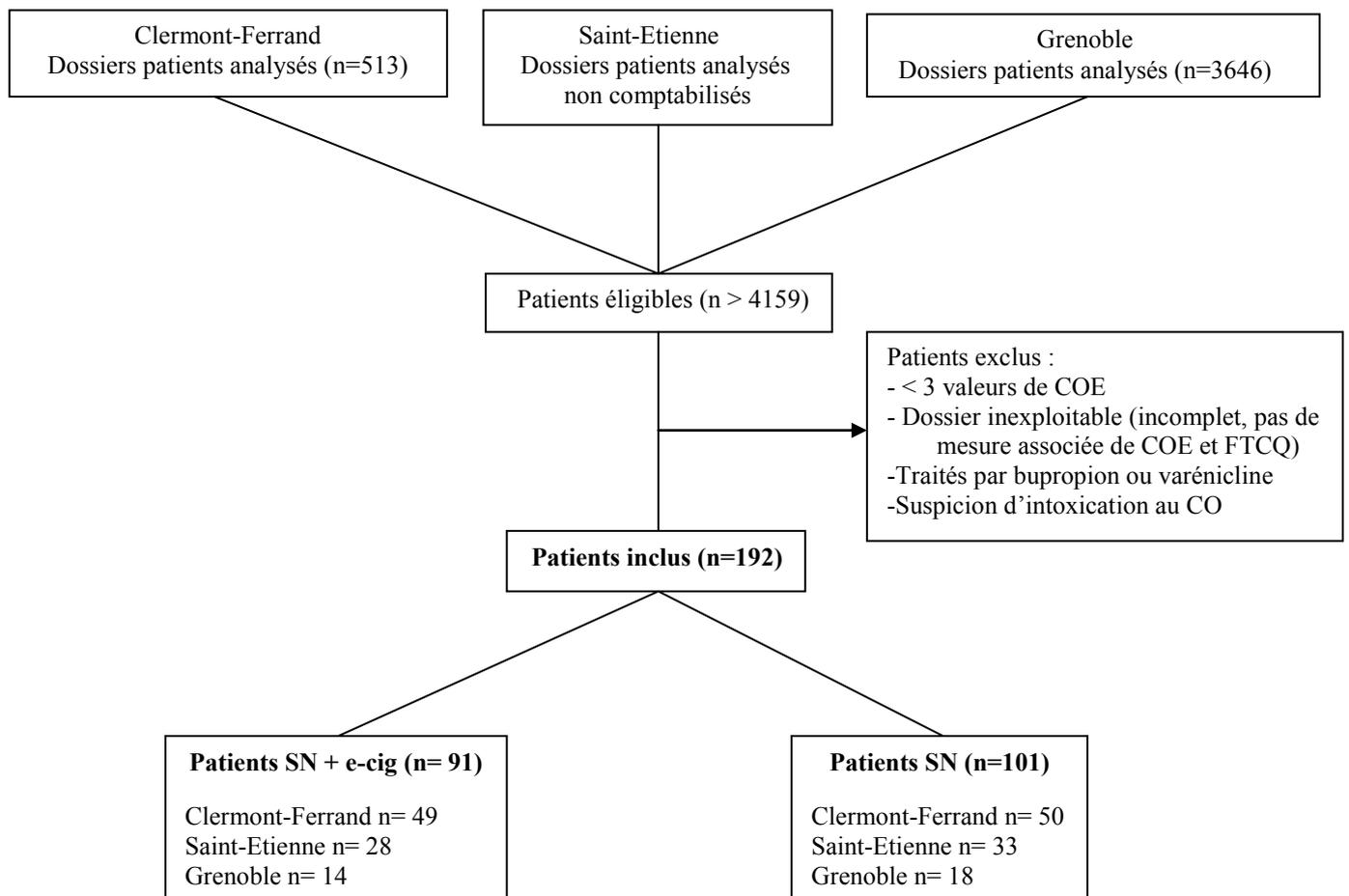
Le logiciel CDT Net^R ne possédant pas de fonction recherche, les listes annuelles des consultations de tabacologie entre 2014 et 2017 nous ont permis de retrouver les patients dont les dossiers informatiques ont tous été analysés afin de savoir s'ils avaient bénéficié ou non de la cigarette électronique au cours du sevrage. Soit un total de 3646 consultations.

Pour le centre de Saint-Etienne, les dossiers-patients manuscrits ont été sélectionnés aux archives de façon aléatoire avant d'être analysés. Pour l'inclusion, les mots « vape », « e-cig » ou « cigarette électronique » devaient être notés dans les observations médicales sur une durée d'au moins 3 mois entre 2014 et 2017. Le nombre total de dossiers n'a pu être comptabilisé.

2. Description de la population

Les critères d'inclusion étaient larges. Ils représentaient les patients pris en charge pour un sevrage ou une réduction de consommation, utilisant la cigarette électronique, ayant eu au moins 3 consultations de tabacologie avec 3 mesures du monoxyde de carbone expiré (COE). Une première mesure lors du bilan initial, avant initiation de la e-cig ou des SN, et deux mesures à 1, 3 ou 6 mois. La marque des e-cigarettes et e-liquides dépendait peu. Tous les patients devaient également avoir une substitution nicotinique ; soit par patch, spray et/ou formes orales. Les critères d'exclusion étaient les patients utilisant le bupropion ou la varénicline en plus de la cigarette électronique, ceux ayant bénéficié de moins de trois consultations avec un tabacologue et enfin, les cas de suspicion d'intoxication au CO environnemental (Figure 1).

Figure 1. Flow chart



3. Analyse des données

Les mesures de CO étaient réalisées à l'aide d'un CO testeur lors de la première consultation avec le tabacologue puis au cours de chaque consultation de suivi. Cette étude s'est intéressée conjointement à l'impact de la cigarette électronique sur la réduction du *craving* évalué par le French Tobacco Craving Questionnaire (FTCQ) (14), sa mesure devait donc être renseignée dans les dossiers simultanément à la mesure du COE.

Les statistiques ont été réalisées avec l'aide d'un biostatisticien du service de Délégation Recherche Clinique & Innovation Méthodologie du CHU de Clermont-Ferrand. Logiciel utilisé : Stata v12 (Stata Corp, College Station, Texas, USA). A partir du moment où ils étaient inclus dans l'étude, tous les patients ont été automatiquement rendus anonymes. Ils étaient ensuite répartis entre 2 cohortes : une cohorte de patients utilisant les SN associés à l'e-cig et une autre n'utilisant que les SN, puis comparées à l'aide du test du Chi² (ou test exact de Fisher le cas échéant). Les moyennes des taux de CO et des FTCQ ont ensuite été calculées initialement, à 1, 3 et 6 mois puis comparées entre les 2 groupes à l'aide du test de Student (ou test de Mann et Whitney). Une analyse complémentaire après stratification sur le sexe, l'âge, le score de Fagerström (FTCD) (15), le nombre de paquets-années (PA), les tentatives d'arrêts antérieurs, la présence ou non d'un environnement fumeur, et la présence ou non d'une pathologie psychiatrique a été réalisée. Pour les comparaisons de CO en fonction des classes de Fagerström, un test de tendance sur données ordonnées de Cuzick (extension du test de rangs signés de Wilcoxon) a été proposé.

Tous les tests ont été réalisés pour une hypothèse bilatérale et une *p-value* < 5% a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

1. Caractéristiques de l'échantillon

Du 31 décembre 2013 au 01 septembre 2017, 192 patients ont été rétrospectivement inclus et analysés en 2 cohortes homogènes. Respectivement 91 patients dans le groupe SN+e-cig et 101 patients dans le groupe SN ($p=0,82$). Le centre de Clermont-Ferrand représentait 51,6% des patients inclus (soit 99 patients), le centre de Saint-Etienne 31,8% (soit 61 patients) et le centre de Grenoble 16,7% (soit 32 patients). Les caractéristiques des patients sont répertoriées dans le Tableau 1. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour l'âge, le sexe, le FTCD initial, le nombre d'arrêts antérieurs, l'environnement fumeur et l'existence ou non d'une pathologie psychiatrique. Les pathologies psychiatriques, anciennes ou actuelles, étaient représentées par les syndromes anxio-dépressifs, les bipolarités, les psychoses affectives, les bouffées délirantes aiguës ainsi que les schizophrénies. Le nombre de paquets-années est sensiblement plus important dans le groupe SN+e-cig que dans le groupe SN (31,8 vs 26,5 avec $p=0,06$).

Pour les analyses concernant le FTCD ou test de dépendance à la cigarette, le centre de Grenoble a été exclu, les valeurs recueillies étant celles du FTCD simplifié à 2 questions au lieu des 6 comprises dans le test classique (Annexe n°2).

Tableau 1. *Caractéristiques des patients des 2 cohortes*

	Groupe SN+ecig	Groupe SN	<i>p value</i>
Patients inclus	91	101	<i>0,82</i>
Sexe (nombre F/H)			<i>0,96</i>
Femme	49	54	
Homme	42	47	
Age (années)	48,8	47,7	<i>0,47</i>
Paquets-années	31,8	26,5	<i>0,06</i>
Score FTCD*			<i>0,90</i>
0 à 2	1	2	
3 à 4	6	8	
5 à 6	18	21	
> 7	52	51	
Environnement fumeur			<i>0,93</i>
Oui	19	27	
Non	40	55	
Nombre d'arrêts antérieurs	2,3	1,8	<i>0,07</i>
Pathologies psychiatriques			<i>0,49</i>
Oui	39	39	
Non	43	53	

CO = Monoxyde de carbone ; e-cig = Cigarette électronique ; FTCD = Test de Fagerstrom, 0 à 2 pas de dépendance, 3 à 4 dépendance faible, 5 à 6 dépendance modérée, > 7 dépendance forte à très forte ; * = centre de Grenoble exclu.

2. Variations du taux de monoxyde de carbone expiré (COE)

Les moyennes des COE avant début du sevrage, c'est-à-dire lors du bilan initial, ainsi qu'à 1, 3 et 6 mois après le début du sevrage, ont été comparées entre les groupes SN+e-cig et SN (Tableau 2). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. Dans le groupe SN+e-cig, lors du bilan initial, la moyenne des COE est de 22,2 ppm contre 22,6 dans le groupe SN ($p=0,80$). A 1 mois elle est de 10,6 ppm contre 11 ppm ($p=0,80$). A 3 mois elle est de 7,9 ppm contre 8,3 ppm ($p=0,75$) et enfin, à 6 mois, elle est de 8,2 ppm contre 6,9 ppm ($p=0,39$). La moyenne des COE au cours du suivi est similaire.

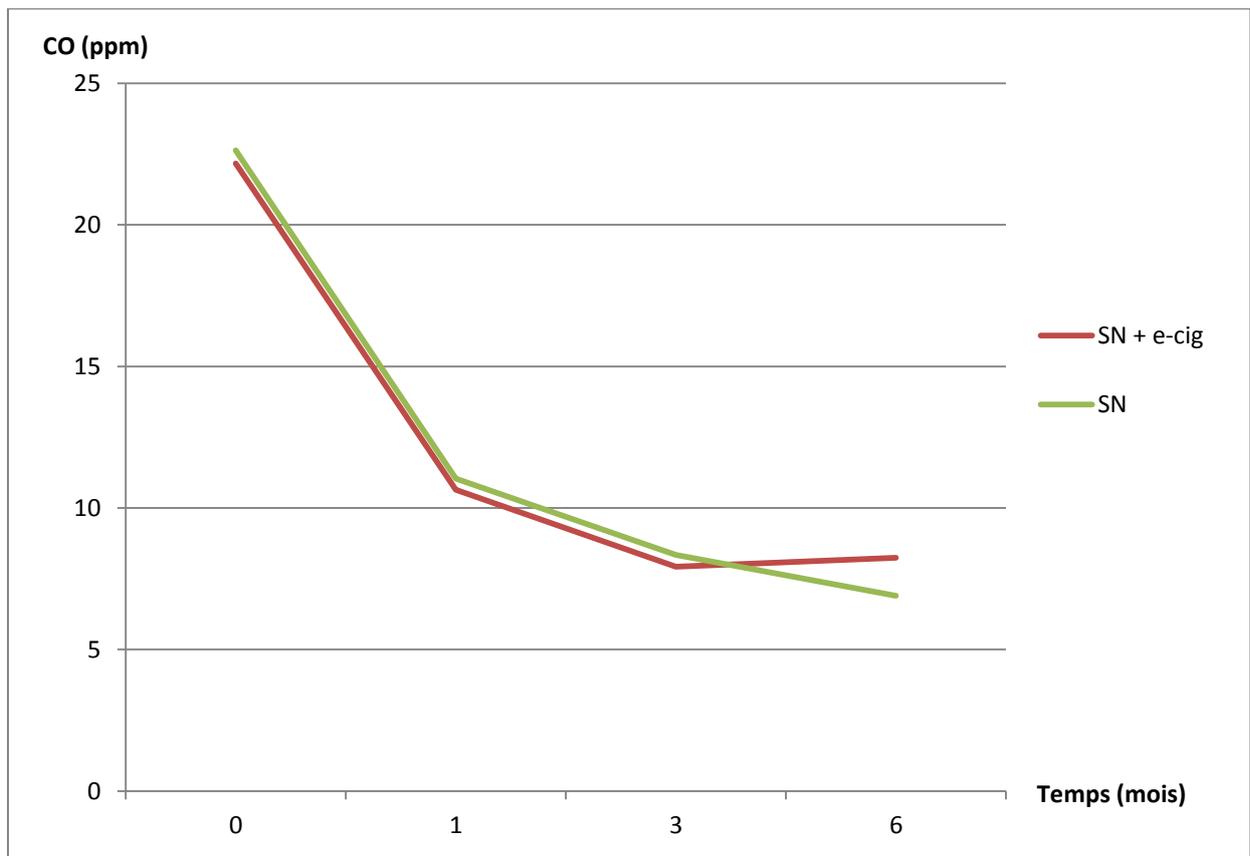
Cependant, nous pouvons constater que dans chacun des groupes, l'intoxication au CO est significativement diminuée entre 0 et 6 mois avec en moyenne -14 ppm ($p < 0,001$) dans le groupe SN+e-cig et -15,7 ppm ($p < 0,001$) dans le groupe SN. Cette décroissance est majeure entre 0 et 3 mois, avant de se stabiliser entre 3 et 6 mois (Figure 2). D'autre part, une corrélation a pu être mise en évidence entre le nombre de paquets-années et le COE initial avec un coefficient $r = 0,34$ ($p < 0,001$). Ainsi plus le nombre de PA augmente, et plus le CO initial est élevé.

Tableau 2. *Moyenne des COE*

	Groupe SN+e-cig	Groupe SN	P value
COE (ppm) initial	22,2	22,6	0,80
COE (ppm) 1 mois	10,6	11	0.80
COE (ppm) 3 mois	7,9	8,3	0.75
COE (ppm) 6 mois	8,2	6,9	0.39

COE = monoxyde de carbone en ppm ; SN = substituts nicotiniques (patch, spray buccal, formes orales) ; e-cig = cigarette électronique

Figure 2. *Décroissance du COE entre 0 et 6 mois.*



3. Variations du « French Tobacco Craving Questionnaire » (FTCQ)

Pour évaluer les désirs impérieux de fumer au cours du sevrage, le centre de Clermont-Ferrand s'est basé sur une échelle validée, le « French Tobacco Craving Questionnaire » en 12 questions (FTCQ) (Annexe n°3). Cette échelle se présente sous la forme d'un questionnaire que les patients devaient remplir et ramener lors de chaque consultation de suivi. L'absence de cette donnée pour les centres de Saint-Etienne et de Grenoble, dont la prise en charge de l'aide à l'arrêt est moins standardisée, nous a amené à les exclure. Le critère de jugement secondaire s'est donc basé uniquement sur le centre de Clermont-Ferrand, soit 99 patients sur les 192 inclus pour l'analyse du COE.

Encore une fois, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes au cours du sevrage (Tableau 2). Initialement, la moyenne des FTCQ est de 38,1 dans le groupe SN+e-cig contre 42,8 dans le groupe SN ($p=0,36$). A 1 mois, elle est de 36,6 contre 37,5 ($p=0,79$). A 3 mois, elle est de 30,5 contre 33,7 ($p=0,34$). A 6 mois, elle est de 35,8 contre 36,8 ($p=0,88$). Contrairement au CO, il n'y a pas non plus d'effet positif des SN ou bien de la cigarette électronique sur la diminution du *craving* au cours du temps.

Tableau 3. *Moyenne des FTCQ*

	Groupe SN+e-cig	Groupe SN	P value
FTCQ initial	38,1	42,8	0.36
FTCQ 1 mois	36,6	37,5	0.79
FTCQ 3 mois	30,5	33,7	0.34
FTCQ 6 mois	35,8	36,8	0.88

SN = substituts nicotiques (patch, spray buccal, formes orales) ; e-cig = cigarette électronique ; FTCQ = French Tobacco Craving Questionnaire

4. Analyses univariées en sous-groupes

Les données ont été comparées en sous-groupes après stratification sur l'âge, le sexe, le nombre de PA initial, le score FTCD, le nombre d'arrêts antérieurs, la présence ou non d'une pathologie psychiatrique et analysées à 0, 1, 3 et 6 mois. Les résultats ne permettent pas d'établir de liens significatifs entre les sous-groupes. A noter une valeur proche de la significativité pour un nombre de PA compris entre 20 et 39 ; les patients n'utilisant que le SN auraient tendance à être initialement un peu plus intoxiqués au CO comparés à ceux utilisant les SN+e-cig ($p = 0,08$) (Tableau 3).

Tableau 3. *Analyses univariées des CO (ppm) en sous-groupes*

	Groupe SN + e-cig				Groupe SN				P value			
	0 mois	1	3	6	0 mois	1	3	6	0 mois	1	3	6
Sexe												
-Femme	22	9,9	8,1	7,2	20,4	9,4	6	6,1	0,38	0,79	0,20	0,60
-Homme	21,9	11,6	7,7	9,4	25,2	12,9	11,1	7,8	0,26	0,59	0,09	0,5
Age												
- < 40 ans	20,6	9,9	8,1	10	22,3	8,5	7,8	4,6	0,67	0,59	0,92	0,17
- Entre 40 et 49 ans	20,7	13,1	6,2	7,8	23,4	11,8	9,7	7,6	0,30	0,62	0,09	0,95
- ≥ 50 ans	23,9	9,2	8,8	7,7	22,3	11,7	7,6	7,4	0,60	0,31	0,56	0,88
Pathologie psychiatrique												
-Oui	21,1	10,6	6,8	8,0	20,8	9,4	7,1	7,1	0,91	0,63	0,88	0,76
-Non	23,6	10,3	8	7,8	24,6	12,6	9,3	7,2	0,73	0,30	0,48	0,79
Score FTCD												
- 0 à 2	-	-	-	-	-	-	-	-				
- 3 à 4	13,5	7,8	3,6	6,5	22,3	11	4,3	4,7	0,18	0,61	0,73	0,66
- 5 à 6	22,2	8,2	6,6	2,5	23,6	8,9	7,6	6,1	0,7	0,80	0,66	0,10
- > 7	25,2	12	8,1	10,8	25,2	12,7	9,1	8,9	0,99	0,78	0,63	0,46
Arrêts antérieurs												
- Aucun	20,3	8,7	8,8	12,2	25	15,7	9,6	9,1	0,43	0,13	0,81	0,66
- 1 à 2	20	9,3	6,3	6,7	22,1	10,2	8,8	7,6	0,34	0,65	0,27	0,71
- > 3	25,7	11,1	7	9	25,3	11,2	7,5	7,4	0,94	1,00	0,85	0,63
Paquet-années												
- < 20	17,7	7,9	7,2	6,8	17,4	6,7	6,6	4,8	0,93	0,51	0,81	0,32
- Entre 20 et 39	19	10,8	8,7	9,7	23,5	13,6	10,4	10	0,08	0,22	0,40	0,93
- ≥ 40	28,8	12,6	6,6	8,9	28,1	14,2	7,6	7,3	0,85	0,68	0,74	0,61

DISCUSSION

Cette étude est la première à comparer l'effet de la cigarette électronique utilisée en association avec les substituts nicotiques, considérés comme le *gold standard* dans le sevrage tabagique. Elle bénéficie d'un nombre important de patients inclus, représentatifs de la région Rhône-Alpes-Auvergne par des tailles de centres équivalentes. Les groupes SN+e-cig et SN se sont révélés homogènes, diminuant ainsi le risque de biais de sélection. L'absence de résultats significatifs peut ainsi s'expliquer par un manque d'effet plutôt qu'un manque de puissance.

Les résultats ont montrés qu'en plus des substituts nicotiques, la cigarette électronique ne permet pas de réduire significativement l'intoxication au CO dans le cadre d'une réduction de consommation lorsqu'il persiste un tabagisme résiduel. Dans chacune des cohortes, la plus forte décroissance du COE a lieu durant les 3 premiers mois avant de se stabiliser entre 3 et 6 mois (figure 2). Deux études de McRobbie et al, (16) et Polosa et al, (17) ont mis en évidence une réduction significative du taux de COE chez des patients non substitués, utilisant seulement la cigarette électronique et continuant à fumer des cigarettes manufacturées ; ces auteurs montraient également une réduction significative du nombre de cigarettes fumées quotidiennement et de la profondeur des inhalations. Nous avons constaté lors de la consultation initiale de notre population d'étude que, plus le nombre de paquets-années est élevé, plus les patients sont intoxiqués au monoxyde de carbone. Toutefois lorsque la consommation cumulée se situe entre 20 et 39 paquets-années, le taux de COE est initialement moins élevé chez les patients qui choisissaient d'associer la cigarette électronique aux substituts nicotiques. Les patients pourraient avoir réduit leur consommation de tabac par un recours à la cigarette électronique avant la consultation spécialisée de tabacologie.

Le fumeur qui poursuit son tabagisme toute son existence décède d'une maladie en lien direct avec l'usage du tabac dans la moitié à deux tiers des cas et perd en moyenne 10 à 15 ans d'espérance de vie ; la toxicité du tabagisme est largement dose-dépendante mais les comorbidités induites par le tabagisme sont davantage corrélées au nombre d'années d'exposition qu'au nombre de cigarettes fumées quotidiennement (18). Continuer à fumer alors que l'on vapote réduit considérablement les bénéfices attendus d'un arrêt complet du tabac. Récemment, Peiffer et son équipe (19) ont montré chez des patients atteints de BPCO, considérés comme « fumeurs difficiles », qu'une réduction de consommation ($\geq 50\%$) ne

permettait pas de diminuer la mortalité globale ou pulmonaire liée au tabagisme, n'améliorait pas les symptômes de la BPCO, ni le déclin accéléré du VEMS. Ces « fumeurs difficiles » constituent une population hétérogène de gros consommateurs de cigarettes ($\geq 15/j$), très dépendants (FTND ≥ 7) en échec dans l'arrêt du tabagisme. Elle regroupe selon la terminologie anglo-saxonne les *Hard-core smokers* (HCS), peu motivés à l'arrêt et sans expérience de sevrage et les *Heavy chronic smokers* gros fumeurs dépendants en échec dans leurs tentatives répétées d'arrêt du tabagisme. Tous sont particulièrement exposés aux conséquences morbides induites par leur consommation (20). En revanche, Marjoria (21) et Polosa (22) ont souligné que dans le contexte des difficultés à l'arrêt du tabac éprouvées par de nombreux patients atteints de BPCO, l'e-cigarette dont la toxicité pour l'appareil respiratoire paraît moins importante que celle de la fumée de cigarette, pouvait représenter une solution permettant de réduire la fréquence des exacerbations, y compris en cas de consommation tabagique résiduelle. Ces études de faibles effectifs ne remettent pas en cause les conclusions faites par un groupe d'experts français qui recommandent un usage exclusif de l'e-cigarette chez les fumeurs atteints de BPCO (23). Ces patients doivent justifier d'une prise en charge médicale spécifique et la réduction de consommation peut préparer l'arrêt ; le maintien d'un tabagisme résiduel qui ne s'accompagne pas d'une diminution significative des risques pour la santé ne peut pas être une finalité (24) et d'autant plus qu'il n'y a aucune preuve que la réduction de la consommation de tabac sur une durée voisine de dix ans diminue le risque de mortalité en lien avec le tabagisme (25). La fumée de tabac et/ou la nicotine présente dans cette dernière sont à l'origine de phénomènes inflammatoires, auto-immuns ou de déficits immunitaires pulmonaires (26). Dernièrement, des travaux expérimentaux ont mis en évidence que l'exposition à des aérosols de e-cig contenant de la nicotine pouvaient affecter la fonction des macrophages alvéolaires humains (27), provoquer des phénomènes inflammatoires bronchiques sévères (28,29) et induire des infections bactériennes ou virales létales sur un modèle murin (30).

Tout professionnel de santé doit mener un dépistage précoce des pathologies respiratoires chroniques accompagné d'un bilan tabagique exhaustif et donner des conseils d'aide au sevrage lors de chaque consultation. Une réduction de consommation initiale à l'aide d'un traitement pharmacologique par SN en première intention, ou varénicline, associée à une prise en charge cognitivo-comportementale sur une plus longue durée, leur sera proposée (31). Cette étape favoriserait l'arrêt complet du tabac à long terme chez des fumeurs souhaitant seulement réduire leur consommation ou bien la réduire avant de s'arrêter (32).

L'utilisation d'une e-cigarette peut être suggérée aux fumeurs qui ne souhaitent pas arrêter ou qui sont incapables d'arrêter ou de réduire leur tabagisme avec les traitements et les interventions classiques ; elle peut être encouragée chez ceux qui veulent l'utiliser ou qui ont déjà commencé à l'utiliser (23). Dans ce cas, il est important de choisir une cigarette électronique de bonne qualité (2 ou 3^{ième} génération), un e-liquide offrant une sensation oro-pharyngée (*throat-hit*) optimale afin de fournir un maximum de satisfaction à l'utilisateur dès les premières secondes (33), et diminuer l'apport en nicotine graduellement sur plusieurs semaines. Pour les vapoteurs qui continuent à fumer du tabac, il est recommandé d'augmenter les doses de nicotine en augmentant le volume et le nombre de bouffées, jusqu'à l'arrêt du tabac. Associer des substituts nicotiques si besoin.

Les limites de cette étude demeurent nombreuses. En effet, bien que sa mesure soit aisée et peu coûteuse lors d'une consultation, le COE reste un mauvais marqueur du fait d'une ½ vie courte (2 à 5h) (2). Pour un même fumeur, le taux varie en fonction du moment de la journée où il est mesuré, mais dépend surtout du temps qu'il s'est écoulé depuis la dernière cigarette fumée. Il est donc avant tout le témoin d'une consommation récente et de la profondeur de l'inhalation dont notre étude ne prend pas en compte, souffrant ainsi d'un manque de reproductivité. D'autre part, il aurait fallu être certain d'écarter toutes les sources endogènes et exogènes de production de CO. Par exemple, exclure les patients atteints d'une pathologie respiratoire chronique, ou encore les sources de pollution environnementale (pollution atmosphérique, radiateurs défectueux...). Il aurait été intéressant d'observer conjointement aux variations du COE, celles d'autres biomarqueurs du tabagisme tels que la cotinine, l'acroléine (marqueurs de l'intoxication par la fumée) et de l'anabasine. Cependant, leur mesure n'a pas été faite dans cette étude rétrospective et se révélait dans tous les cas difficile. D'une part, ils ne sont pas dosés en pratique courante, leur coût demeurant élevé. D'autre part, la cotinine métabolite principal de la nicotine a une demi-vie plus longue que celle du CO (entre 15h et 22h) mais son dosage est influencé par l'utilisation des SN (34). L'anabasine dont le dosage n'est pratiqué que par un nombre restreint de laboratoires est un alcaloïde du tabac dont la mesure n'est pas influencée par l'utilisation de SN mais par l'utilisation d'insecticides ou l'alimentation. Sa mesure est désormais utilisée dans les études de sevrage tabagique avec substituts nicotiques pour valider l'abstinence des patients mais l'existence de faux négatifs a été mise en évidence (35,36). Enfin, l'acroléine, principal irritant respiratoire de la cigarette, est un polluant ubiquitaire présent dans l'air, l'eau et

l'alimentation mais sa source principale demeure la combustion liée au tabagisme ; sa présence peut être détectée lors de l'utilisation de l'e-cig à de plus faibles niveaux (37).

Certaines limites sont inhérentes aux études rétrospectives. En effet, cette étude souffre d'un biais de sélection lié à l'absence de randomisation ainsi que l'autosélection de produits utilisés par les patients au cours de leur sevrage (différentes générations de cigarettes électroniques, marques de e-liquides). Le centre de Grenoble présentait un groupe de patients inclus plus jeune, associé de ce fait à un nombre de PA plus faible. Comme souvent dans les études, il existe un biais de volontarisme, le recueil de données s'étant réalisé uniquement dans des centres spécialisés anti-tabac. Il existe également un biais déclaratif, toutes les valeurs de COE n'étant pas systématiquement répertoriées dans le dossier médical lors des consultations, il en est de même pour le FTCQ ; toutefois il n'est pas mis en évidence de diminution significative de cet indicateur du *craving* entre les deux groupes, l'usage de la e-cigarette ne paraissant pas apporter une aide supplémentaire et/ou spécifique contrairement aux résultats de Dawkins et al, (11) ou encore Malas et al, (38). Il est licite d'invoquer soit l'inadaptation du FTCQ qui est pourtant un test de référence (14) pour mesurer le *craving*, soit le déficit méthodologique de l'étude qui a pâtit d'un manque d'exhaustivité lié à la mesure non systématique du FTCQ. Il a été choisi pour cette étude de ne pas exclure les perdus de vue, c'est-à-dire les patients pour lesquels nous n'avons pas les 4 valeurs de CO étudiées, pour ne pas diminuer la puissance de l'étude.

CONCLUSION

Le tabagisme est responsable d'une forte addiction. Le cours de cette maladie chronique est marqué d'arrêts et de rechutes, son terme par la mort deux fois sur trois. Le sevrage tabagique demeure une épreuve difficile pour de nombreux fumeurs ; la cigarette électronique ou « vapoteuse » est un nouvel outil proposé pour l'aide à l'arrêt ou la réduction du tabac.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets de l'usage de la cigarette électronique associée à un traitement substitutif nicotinique, en termes de réduction de l'intoxication par le monoxyde de carbone et du *craving*, pour des patients pris en charge dans des consultations spécialisées de tabacologie. Elle n'a pas permis la mise en évidence d'effet significatif de la cigarette électronique à 1, 3 et 6 mois sur l'intoxication au CO chez des patients motivé pour s'arrêter de fumer complètement, ou seulement réduire leur consommation. Aucun effet significatif de cette association sur la réduction du *craving* n'a pu être identifié. Des études prospectives utilisant différents marqueurs d'intoxication tabagique devraient être conduites afin de préciser les bénéfices de son utilisation pour les consultants des centres d'aide à l'arrêt du tabac.

La cigarette électronique paraît moins nocive que les cigarettes manufacturées à court terme, mais des incertitudes demeurent sur les bénéfices et les risques de son utilisation à long terme. Toutefois, ce moyen peut représenter une aide à la réduction puis à l'arrêt du tabac pour les fumeurs qui souhaitent l'utiliser à cette fin, en usage exclusif. Ainsi, les spécialistes en médecine générale doivent-ils conseiller au mieux sur l'usage de la cigarette électronique tout patient qui en fait la demande et l'accompagner vers un arrêt total et définitif du tabac.

Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur



Dr VORILHON
L.V.

REFERENCES

1. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildocFB.asp?numfiche=1623>
2. Lagrue G, Diviné C, Dalle M, Cormier S, Maurel A. Intérêt de la mesure du CO dans l'air expiré dans les maladies vasculaires. *Sang-Thrombose-Vaisseaux* 2004 ;16 :389-91.
3. Underner M, Peiffer G. Interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Rev Mal Resp* 2010 ; 27(4):293-300.
4. Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest*. oct 1999;116(4):1007-11.
5. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohrui T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. oct 1997;156(4 Pt 1):1140-3.
6. Togores B, Bosch M, Agustí AG. The measurement of exhaled carbon monoxide is influenced by airflow obstruction. *Eur Respir J*. janv 2000;15(1):177-80.
7. Andler R, Guignard R, Wilquin J-L, Beck F, Richard J-B, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarette use in France in 2014. *Int J Public Health*. mars 2016;61(2):159-65.
8. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations 2016. Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette étendus en population générale. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=541>
9. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010216.
10. Adriaens, K., Van Gucht, D., Declerck, P., & Baeyens, F. Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *International Journal of Environmental Research in Public Health*. 2014 ; 11, 11220-11248.
11. Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. « Vaping » profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addict Abingdon Engl*. 2013;108(6):1115-25.
12. Nides, M. A., Leischow, S. J., Bhattar, M., & Simmons, M. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *American Journal of Health Behavior*. 2014 ; 38, 265-274.
13. Haute Autorité de santé (HAS). Recommandation de bonne pratique. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Saint-Denis : HAS, 2014 : 62 p.
14. Berlin I, Vorspan F, Singleton EG, Warot D, Heishman ST. Reliability and Validity of the French Version of the Tobacco Craving Questionnaire. *Eur. Addict. Res*. 2005 ;11(2) :62-8.
15. Fagerström K. Determinants of Tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res* 2012 ; 14(2) :75-8.

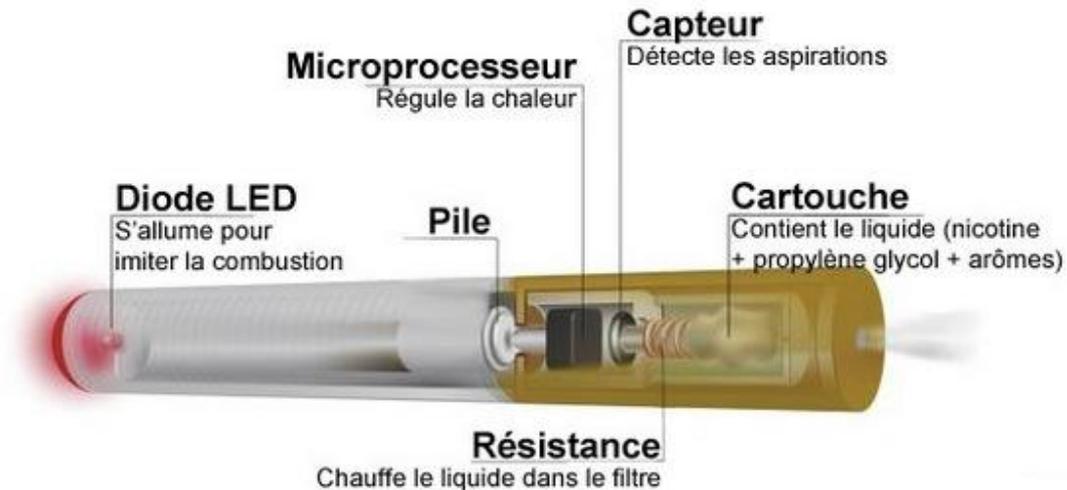
16. McRobbie H, Phillips A, Goniewicz ML, Smith KM, Knight-West O, Przulj D, et al. Effects of Switching to Electronic Cigarettes with and without Concurrent Smoking on Exposure to Nicotine, Carbon Monoxide, and Acrolein. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2015;8(9):873-8.
17. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, Morjaria JB, Russo C. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. *BMC Public Health.* 2014;14:1159.
18. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Dautzenberg B. Helping smoking cessation in COPD, asthma, lung cancer, operated smokers. *Rev Pneumol Clin.* 2018 Jun;74(3):170-180.
19. Peiffer G, Perriot J, Underner M. Reducing smoking by half in COPD patients: Does it reduce FEV1 decline? *Rev Mal Respir.* 2017 Mar;34(3):177-179.
20. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, et al. Helping the « hard-core » smokers. *Rev Mal Respir.* 2012;29(4):448-61.
21. Morjaria JB, Mondati E, Polosa R. E-cigarettes in patients with COPD: current perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Nov 1;12:3203-3210.
22. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Prosperini U, Russo C, Pennisi A. Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes. *Respir Res.* 2016 Dec 16;17(1):166.
23. Dautzenberg B, Adler M, Garelik D, Loubrieu JF, Mathern G, Peiffer G, et al. Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement. *Rev Mal Respir.* 2017 Feb; 34(2):155-64.
24. Wirth N., Perriot J., Stoebner A., Peyrin-Biroulet C., Thevenin C., Martinet Y. *Tabagisme La Pneumologie fondée sur les preuves, sous l'égide de la SPLF, coordination S Marchand-Adam.* Paris: Editions Margaux Orange, 2017
25. Berlin I. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ? *Alcoologie et Addictologie.* 2017 ; 39 : 128-137
26. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010; 34(3), J258-J265.
27. Scott A, Lugg ST, Aldridge K, Lewis KE, Bowden A, Mahida RY. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax.* 2018 Aug 13. pii: thoraxjnl-2018-211663. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663.
28. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, Campos M, Dabo AJ, Jundi B, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax.* 2016;71(12):1119-29.
29. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PloS One.* 2015; 10(2):e0116732.
30. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim J-H, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PloS One.* 2015; 10(2):e0116861.
31. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J.* 2015;46(1):61-79.

32. 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 Apr 2;338:b1024. doi: 10.1136/bmj.b1024. Review.
33. Dautzenberg B, Scheck A, Garelik D, Kayal C, Dautzenberg MD. Satisfactory throat-it is need to switch from tobacco to e-cigarettes : a lesson from an e-liquid blind test. *Tob Prev Cessation* 2016 ; 2:52.
34. Bough KJ, Lerman C, Rose JE, McClernon FJ, Kenny PJ, Tyndale RF, et al. Biomarkers for Smoking Cessation. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jun;93(6):526-38.
35. Suh-Lailam BB, Haglock-Adler CJ, Carlisle HJ, Ohman T, McMillin GA. Reference Interval Determination for Anabasine: A Biomarker of Active Tobacco Use. *J Anal Toxicol*. 2014 Sep;38(7):416-20.
36. Jacob P 3rd, Hatsukami D, Severson H, Hall S, Yu L, Benowitz NL. Anabasine and Anatabine as Biomarkers for Tobacco Use during Nicotine Replacement Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Dec;11(12):1668-73.
37. Conklin DJ, Malovichko MV, Zeller I, Das TP, Krivokhizhina TV, Lynch BH, et al. Biomarkers of Chronic Acrolein Inhalation Exposure in Mice: Implications for Tobacco Product-Induced Toxicity. *Toxicol Sci*. 2017 Aug 1;158(2):263-274.
38. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2016 Oct;18(10):1926-1936.

ANNEXE N°1

Composition d'une cigarette électronique en coupe longitudinale

Source : www.kinamik.com



- **Batterie (Pile)** : alimente la cigarette électronique.
- **Atomiseur (ou vaporisateur)** : produit la fumée à l'aide d'une résistance qui chauffe le e-liquide en fonction de la force d'aspiration (plus on aspire, plus il y a de fumée).
- **Cartouche** : contient le e-liquide (nicotine – en option, propylène glycol, arômes). Le e-liquide a un point d'évaporation très bas ce qui lui permet de produire cette fumée au moment où il est chauffé par la résistance.
- **Atomiseur** : contient la résistance. Il doit être vissé à la batterie. Pièce consommable, sa durée de vie est de 30 jours en moyenne (ce qui correspond à 20 cigarettes par jour).
- **Diode LED** : permet de simuler la combustion d'une cigarette lorsqu'on aspire le filtre.
- **Capteur** : détecte les aspirations et donc la « force » de celles-ci.
- **Microprocesseur** : s'agissant d'un appareil électronique, un microprocesseur est nécessaire afin que les composants de la cigarette électronique travaillent parfaitement ensemble.

ANNEXE N°2

Test de Fagerström en six questions (ou FTCD), version Française

Underner M, Le Houezec J, Perriot J, Peiffer G. Tests for evaluating tobacco dependence. Rev Mal Respir. 2012;29(4):462-74.

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?
 - a. Dans les 5 minutes 3
 - b. 6 - 30 minutes 2
 - c. 31 - 60 minutes 1
 - d. Plus de 60 minutes 0

2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques)
 - a. Oui 1
 - b. Non 0

3. À quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?
 - a. À la première de la journée 1
 - b. À une autre 0

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?
 - a. 10 ou moins 0
 - b. 11 à 20 1
 - c. 21 à 30 2
 - d. 31 ou plus 3

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0

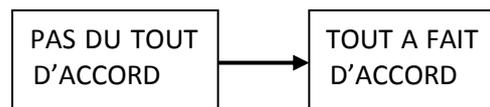
Interprétation selon les auteurs :

- entre 0 et 2 : pas de dépendance ;
- entre 3 et 4 : dépendance faible ;
- entre 5 et 6 : dépendance moyenne ;
- entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte.

ANNEXE N°3

French Tobacco Craving Questionnaire en 12 questions (ou FTCQ-12)

Berlin I, Vorspan F, Singleton EG, Warot D, Heishman ST. Reliability and Validity of the French Version of the Tobacco Craving Questionnaire. Eur. Addict. Res. 2005 ;11(2) :62-8.



1 - Une cigarette maintenant n'aurait pas un bon goût.	7	6	5	4	3	2	1
2 - S'il y avait une cigarette ici, devant moi, il serait très difficile de ne pas la fumer.	1	2	3	4	5	6	7
3 - Si je fumais maintenant, je pourrais réfléchir plus clairement.	1	2	3	4	5	6	7
4 - Fumer une cigarette ne serait pas agréable.	7	6	5	4	3	2	1
5 - Je ferais n'importe quoi pour une cigarette là maintenant.	1	2	3	4	5	6	7
6 - Je me sentirais moins fatigué(e) si je fumais là, tout de suite.	1	2	3	4	5	6	7
7 - Je fumerais dès que j'en aurai l'occasion.	1	2	3	4	5	6	7
8 - Je ne serais pas capable de contrôler combien je fumerais si j'avais des cigarettes.	1	2	3	4	5	6	7
9 - Si j'avais une cigarette allumée en main, je ne la fumerais probablement pas.	7	6	5	4	3	2	1
10 - Si je fumais, je me sentirais moins déprimé(e).	1	2	3	4	5	6	7
11 - Il me serait facile de laisser passer l'occasion de fumer.	7	6	5	4	3	2	1
12 - Je pourrais mieux maîtriser les choses si je pouvais fumer maintenant.	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL =

ANNEXE N°4

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

FAYARD Olivia, Thèse de Médecine, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, 2018

**INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE AU COURS DU SEVRAGE
TABAGIQUE ASSOCIANT LES SUBSTITUTS NICOTINIQUES A LA
CIGARETTE ELECTRONIQUE**

RESUME

OBJECTIF : Etudier l'impact de la cigarette électronique (e-cig) en association avec les substituts nicotiniques (SN) dans la réduction de l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) au cours du sevrage tabagique par rapport aux SN seuls.

MATERIELS ET METHODES : Du 31 décembre 2013 au 01 septembre 2017, 192 patients de Clermont-Ferrand, Saint-Etienne et Grenoble ont été rétrospectivement inclus puis répartis en 2 cohortes en fonction du type de substitution nicotinique utilisé. Une cohorte de 91 patients ayant utilisé l'association e-cig + SN et une cohorte de 101 patients ayant uniquement utilisé les SN. Elles étaient comparables pour l'âge, le sexe, le nombre de paquet-année, la présence d'une pathologie psychiatrique et le score FTND. Pour chaque patient, les taux de CO dans l'air expiré (COE) mesurés initialement puis à 1,3 et 6 mois à l'aide d'un CO testeur ont été répertoriés et les moyennes des taux de CO ont été comparées entre les 2 groupes. L'impact de l'e-cig sur le craving a également été évalué par analyse du questionnaire FTCQ.

RESULTATS : Au cours du sevrage, il existe une diminution nette du COE dans chacun des groupes. Mais aucune différence significative des taux de COE entre les 2 groupes n'a été mise en évidence, que ce soit au début du sevrage ($p=0.80$), à 1 mois ($p=0,80$), à 3 mois ($p=0,75$), ou à 6 mois ($p=0.39$). Après analyse univariée en sous-groupes, aucun lien significatif n'a été retrouvé pour l'âge, le sexe, le nombre de PA initial, la présence d'une pathologie psychiatrique sous-jacente, le nombre d'arrêts antérieurs ou le score FTND. Le craving est resté similaire entre les deux groupes au cours du sevrage.

CONCLUSION : En plus d'une substitution nicotinique bien menée, il n'y a pas d'effet significatif de l'e-cig à 1, 3 et 6 mois sur l'intoxication au CO chez des patients ayant la volonté de réduire ou d'arrêter leur consommation. Il n'y a également pas d'impact sur le craving.

MOTS-CLES

Electronic cigarette, e-cig, carbon monoxide, dual users, toxicity, harm reduction, smoking cessation

JURY

Président :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres :

Monsieur GERBAUD Laurent, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Monsieur PERRIOT Jean, Docteur, Dispensaire E. Roux

DATE DE LA SOUTENANCE

Le 28 septembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR