



**HAL**  
open science

# État des lieux de l'usage de la cigarette électronique en 2019-2020

Julie Fucini

► **To cite this version:**

Julie Fucini. État des lieux de l'usage de la cigarette électronique en 2019-2020. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03554909

**HAL Id: dumas-03554909**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03554909>**

Submitted on 3 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ  
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 04 Novembre 2021,

par

Mme FUCINI Julie

Née le 25/12/1993 à Marseille(13)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

ÉTAT DES LIEUX DE L'USAGE DE LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE EN 2019-2020.

**JURY :**

Président du jury : Pr Stéphane Honoré (directeur de thèse)

Membres : Dr Ferrera-Bibas Felicia (examineur)

Dr Rocchi-Gibrent Valérie (examineur)

---

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses.**

**Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »**

---

## **REMERCIEMENTS**

Ce travail est le fruit d'une longue réflexion à caractère purement scientifique approuvé par le jury de diplôme. Je tiens à préciser également que les données et les conclusions présentées n'ont fait l'objet d'aucun conflit d'intérêt avec aucun organisme agréé.

Je tiens à remercier, mon président de jury le Pr. Stéphane Honoré de m'avoir fait l'honneur de présider et diriger cette thèse, retrouvez dans cet écrit le témoignage de ma sincère gratitude,

Je tiens à remercier, toutes les personnes ayant contribué à l'élaboration et l'aboutissement de ce travail à savoir, le Dr Félicia Ferrera-Bibas et le Dr Valérie Rocchi-Gibrent pour le recueil des données officinales au sein de leur officine, les « Dr – intervenants » de l'Hôpital de la Conception de l'AP-HM Timone à Marseille pour leur accueil lors des conférences spéciales organisées lors du « Mois sans Tabac 2018 », le Dr Roux Sébastien, président du Crivape pour nos échanges au sujet de la vape, et le reste des experts de la communauté scientifique qui œuvre également au moment où j'écris pour une meilleure compréhension du phénomène,

Je tiens à remercier tout spécialement, le Dr Tafani Jean-Pierre, pour son éclairage et ses conseils avisés dans la rédaction de l'article transversal associé à cette thèse,

Je tiens à remercier le Dr Sebastien Peyret et son équipe officinale pour avoir perfectionné sur le terrain au même moment mon parcours d'étudiante en pharmacie,

Je tiens à remercier, toutes les personnes que j'ai pu rencontrer et dont les échanges m'ont façonné tout au long de mon cursus universitaire qui s'achève à savoir, mes deux ex-binômes Anaïs et Yann, une dédicace à

mes anciens collègues de TP du groupe 4 à savoir Alexia, Matthieu, Estelle, Sarah, Wissam, Luana, Aurélie, Alicia, Caroline, Vincent, Anthéa, Clarisse, Thomas...et à toutes les personnes que je n'ai pas mentionnées...

"Je vous dois à tous une éternelle reconnaissance !"

Je tiens à remercier enfin, ma famille surtout mes deux parents qui m'ont soutenu dans mes choix et sans qui rien n'aurait été possible, ma sage grand-mère et mon petit frère qui m'ont toujours dit "surtout ne change pas, on t'aime comme tu es !".



*" Ce que nous savons est une  
goutte d'eau, ce que nous  
ignorons est un océan. "*

*Isaac Newton.*



*« Fluctuat nec mergitur »*

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

# SOMMAIRE

1. Introduction.....	1
1.1. Définition générale du champ de la cigarette électronique.....	1
1.2. Contexte et objectifs d'application clinique de la cigarette électronique.....	2
1.3. Historique du phénomène de vapotage en France.....	3
1.4. Données épidémiologiques du tabagisme en France.....	4
1.5. Prévalence du vapotage, utilisation et expérimentation chez les adultes en France.....	8
1.6. Profil du phénomène de vapotage à l'international.....	10
1.6.1. Aux Etats-Unis.....	10
1.6.2. Au Royaume-Uni.....	11
2. Classification des cigarettes électroniques.....	13
3. Fonctionnement d'une cigarette électronique.....	14
3.1. Principe général de la cigarette électronique.....	14
3.2. La cigarette électronique et « l'effet throat-hit ».....	16
3.3. Composition générale de la cigarette électronique.....	17
3.3.1. E-liquide.....	17
3.3.2. Propylène glycol.....	18
3.3.3. Glycérine végétale ou glycérol.....	19
3.4. Autres composés de la cigarette électronique.....	20
3.4.1. Métaux lourds.....	20
3.5. Effets à court terme de la cigarette électronique.....	22
3.6. Effets à long terme de la cigarette électronique.....	22
3.6.1. Effets cardiaques.....	22
3.6.2. Effets pulmonaires.....	23
4. Pharmacologie de la nicotine.....	24
4.1. Nicotine et toxicité.....	24
4.1.1. Pharmacochimie.....	25
4.1.2. Métabolisme de l'acétylcholine et la nicotine.....	26
4.1.3. Pharmacodynamie.....	27
4.1.3.1. Les effets « catécholamine-like ».....	29

4.1.3.2. Les effets « SRAA-like ».	31
4.1.3.3. Les effets musculaires.	31
4.1.3.3.1. Muscles Striés.	31
4.1.3.3.2. Muscles Lisses.	32
4.1.3.4. Les effets digestifs.	32
4.1.3.5. Les effets glycémiques.	32
4.1.3.6. Les effets centraux.	33
4.1.3.6.1. Système nerveux central.	33
4.1.3.6.2. Système nerveux périphérique.	35
4.1.3.7. Les effets au niveau métabolisme osseux.	36
4.1.3.8. Bilan des effets de la nicotine.	37
4.1.4. Pharmacocinétique.	38
4.1.4.1. Absorption.	38
4.1.4.2. Distribution.	40
4.1.4.3. Métabolisme.	40
4.1.4.4. Elimination.	40
4.1.5. Mécanismes de dépendance nicotinique.	42
4.1.6. Tolérance nicotinique et définition clinique du seuil de nicotine.	43
4.2. Les récepteurs nicotiques nAChRs.	44
4.2.1. Nicotine et principe d'allostérie.	44
4.2.2. Répartition et stoechiométrie des récepteurs nicotiques.	45
4.2.3. Principaux nAChRs impliqués dans l'addiction.	47
4.2.3.1. Le récepteur $\alpha 4\beta 2$ nAChR.	47
4.2.3.2. Le récepteur $\alpha 7$ nAChR.	48
4.2.3.3. Implication des nAChRS dans les pathologies respiratoires.	48
4.2.4. Mutation et répartition variable du récepteur nicotinique.	49
5. Études expérimentales sur la cigarette électronique.	50
5.1. Applications cliniques.	52
5.1.1. Une équivalence entre le taux de nicotine inhalé dans les CE et la quantité de nicotine des TNS ?	52
5.1.2. Transition du sevrage tabagique vers le sevrage nicotinique.	53

6. Les recommandations pour la prise en charge du sujet tabagique. ....	55
6.1. Panel élargi des professionnels de santé impliqués dans le sevrage tabagique, un objectif d’avenant ? .....	55
6.2. Les traitements nicotiques de substitution en 1ere ligne. ....	56
6.2.1. Patchs. ....	56
6.2.2. Gommages. ....	57
6.2.3. Pastilles, comprimés sublinguaux, comprimés à sucer. ....	58
6.2.4. Inhalateur. ....	58
6.2.5. Spray Buccal. ....	59
6.3. Le couple Varénicline(Champix) ou ZYBANLp(bupropion) en 2 <sup>ème</sup> ligne. ....	60
6.3.1. Varenicline. ....	60
6.3.2. Bupropion. ....	62
6.3.3. Les associations : Varénicline, bupropion, TNS. ....	64
6.3.3.1. Pharmacocinétique comparative des traitements de 2 <sup>ème</sup> ligne. ....	65
6.4. Autres alternatives dans la prise en charge du fumeur dans le cadre du sevrage tabagique. ....	68
6.4.1. Huiles essentielles ....	68
6.4.2. Les préparations magistrales en diffusion ....	68
6.4.3. Les comprimés neutres ....	69
6.4.4. Phytothérapie. ....	69
6.4.4.1. Kudzu. ....	69
6.4.4.2. Valériane. ....	70
6.4.4.3. Gingembre. ....	70
6.4.4.4. Curcuma. ....	71
6.4.5. Homéopathie. ....	71
6.4.6. Psychothérapies comportementales. ....	72
6.4.7. Hypnose.....	72
6.4.8. Sport. ....	72
6.5. Remboursement des substituts nicotiques en 2019. ....	73
6.6. La prise en charge des rechutes. ....	75
7. La place actuelle de la cigarette électronique. ....	76
7.1. Instances réglementaires de la cigarette électronique en France. ....	76
7.1.1. HAS.....	76

7.1.2. HCSP. ....	78
7.1.3. OMS. ....	79
7.1.4. FDA. ....	80
7.2. Les conclusions des instances de santé sur le statut de la cigarette électronique en 2019 pour la France. ....	81
7.2.1. HAS. ....	81
7.2.2. OMS. ....	81
7.2.3. ANSM. ....	82
7.2.4. CESE. ....	83
7.2.5. Bilans des publications d'avis des instances sanitaires sur la cigarette électronique de 2008 à 2019. ....	83
7.3. Législation internationale de la cigarette électronique. ....	84
7.4. Législation française de la cigarette électronique. ....	84
7.4.1. ANSES. ....	85
7.4.2. Normes AFNOR. ....	89
7.5. Cigarette électronique et plans nationaux. ....	90
7.5.1. Plan cancer 2014 à 2019. ....	90
7.5.2. Plan PNLT 2018 à 2022. ....	92
7.5.3. Vapotage et publicité. ....	92
7.6. Position de la cigarette électronique en pharmacie en 2019. ....	93
7.7. Vers des critères de qualité d'une cigarette électronique idéale ?.....	94
8. Recherche bibliographique de 2014 à 2019 (étendue 2011 à 2020). ..	94
8.1. Matériel et méthode.....	95
8.1.1. Critères d'inclusion. ....	96
8.1.2. Critères de non-inclusion.....	97
8.1.3. Recueil et analyse des données. ....	98
8.2. Résultats de la méta-analyse. ....	99
8.2.1. Biais de la méta-analyse. ....	103
8.2.1.1. Funnel Plots. ....	103
8.2.1.2. « Risk summary » Cochrane. ....	104
8.2.2. Résumé d'études incluses dans la méta-analyse. ....	106
8.2.3. Etudes exclues de la méta-analyse. ....	109
8.3. Conclusion de l'étude bibliographique.....	110

8.4. Vers un consensus scientifique sur les critères des « e-cigarette standardisées » ?.....	112
9. Cigarette électronique et populations particulières. ....	114
9.1. Enfants, adolescents et usage de la cigarette électronique. ....	114
9.2. Grossesse et usage de la cigarette électronique.....	115
9.3. Cigarette électronique et déclaration des événements liés à son usage. ....	115
10. Conclusion générale en santé publique. ....	116
10.1. Accidents liés à la mauvaise utilisation de la cigarette électronique et pratique du DIY. ....	118
10.2. Rôles du pharmacien d'officine en santé publique. ....	119
10.3. Un rapport bénéfice-risque de la cigarette électronique ? .....	124
11. Bibliographie .....	126
12. Annexe.....	139
Extrait du preprint d'opinion scientifique : A-7 nAChR Macrophages and Nicotine Approach in Neuroprotection to COVID-19 4 Variables Equation ? .....	139

## Figures

Figure 1: Les 5 catégories de produits de consommation du tabac. ....	2
Figure 2 : Derniers résultats du BEH 2015 sur le nombre de décès attribuables au tabagisme et la répartition générale selon le sexe. ....	5
Figure 3 : Prévalence du tabagisme (%) quotidien selon l'âge et le sexe en France entre 2000 et 2018. ....	7
Figure 4 : Aides utilisées par les fumeurs ayant tenté d'arrêter au dernier trimestre 2016 en lien ou non avec le Mois sans Tabac. ....	7
Figure 5 : Taux(%) d'expérimentation, d'usage actuel et quotidien de CE selon le statut tabagique déclaré, France, derniers chiffres de 2018 .....	9
Figure 6 : D'après Leventhal. et al. Prévalence de vapoteurs adultes aux USA de 2014 à 2018. ....	11
Figure 7 : Données sur la population adulte de la prévalence de l'utilisation de la CE au Royaume-Uni (2014-2018). ....	12
Figure 8 : Proportions estimées (%) de vapoteurs actuels au Royaume-Uni (2014-2018). ....	12
Figure 9 : Types et générations de CE ou "vaporisateurs" personnels ....	13
Figure 10 : Principe de fonctionnement général d'une CE. ....	15
Figure 11: Anatomie simplifiée d'une e-cigarette de 3ème génération rechargeable .....	16
Figure 12 : Schéma de dégradation du propylène glycol .....	19
Figure 13 : Comparatif des substances nocives présentes dans la fumée de CC et dans l'aérosol des CE .....	21
Figure 14 : Métabolisme de l'acétylcholine et effets de la nicotine. ....	26
Figure 15 : Principaux neurotransmetteurs impactés par l'apport en nicotine. ....	33
Figure 16 : Nicotine et ses implications au niveau du métabolisme osseux .....	36
Figure 17 : Logarithme des concentrations plasmatiques artérielle après une consommation d'une cigarette et veineuse après consommation d'une cigarette ou d'un TNS.....	40
Figure 18 : Métabolisme de la nicotine et élimination urinaire de ses principaux métabolites .....	41
Figure 19 : Transitions allostériques des récepteurs nAChRs .....	45
Figure 20: Distribution des sous-unités nicotiques dans les voies respiratoires.....	48
Figure 21 : Pharmacocinétique comparative de la nicotine et la cotinine après le vapotage selon un modèle in vivo de porc.....	50
Figure 22 : Comparaison des cinétiques plasmatiques entre la CC et les CE de 1ère et nouvelle génération. ....	52
Figure 23 : Courbes cinétiques des formes TNS 1ère intention.....	60
Figure 24 : Etat des lieux décisionnel en 2019 des traitements validés d'après une revue issue de « The Cochrane Library » .....	64

Figure 25 : Marché ODFT 2019 sur l'ensemble des formes commercialisées des TNS.....	73
Figure 26 : Nombre d'avis publiés rendus par instance réglementaire sur la CE d'après les sites officiels indexés.....	83
Figure 27 : Données Anses officielles 2006-2019 : Etat des lieux de l'enregistrement de la CE en France .....	86
Figure 28 : Données Anses officielles 2006-2019 : Nombre de références enregistrées par date de lancement des produits du vapotage .....	86
Figure 29 : Données Anses officielles 2006-2019 : Nombre de CE par type de flaconnage en fonction de l'enregistrement annuel des références. ...	87
Figure 30 : Données Anses officielles 2006-2019 : tendances de l'enregistrement du nombre de CE par génération.....	88
Figure 31 : Données Anses officielles 2006 -2019 : Répartition estimée des CE en fonction des générations.....	88
Figure 32 : Service Recommandations et Références Professionnelles ancienne ANAES regroupée au sein de l'actuelle HAS .....	96
Figure 33 : « Flow diagram » des inclusions sur la période 2014-2019 (étendue 2011-2020).....	100
Figure 34 : Forest Plot de la comparaison abstinence et/ou réduction de consommation de CC suite à l'utilisation de la CE nicotinique avec une CE placebo sans nicotine. ....	101
Figure 35 : Forest Plot de la comparaison abstinence et/ou réduction de consommation de CC suite à l'utilisation de la CE nicotinique avec les TNS .....	102
Figure 36 : Fréquence des événements jugés graves déclarés CE nicotinique contre CE non nicotinique .....	102
.....	102
Figure 37 : Fréquence des événements jugés graves déclarés CE nicotinique contre patch nicotinique. ....	102
Figure 38 : Funnel Plot de la comparaison de la CE nicotinique avec une CE placebo sans nicotine.....	104
Figure 39 : Résumé des biais des études incluses dans la méta-analyse interventionnelle.....	105
Figure 40 : Situations et recommandations issues des guidelines du consensus d'experts français .....	121
Figure 41 : Portail de signalement d'un effet secondaire dès suite de l'utilisation d'une CE.....	122

## Tableaux

Tableau 1 : Classification de la muscarine et des principaux toxidromes impliqués dans le surdosage en nicotine d'après DeBoeck Toxicologie edition 1 modifié(2015). .....	28
Tableau 2 : Principales classes de médicaments modulant le récepteur nicotinique nAChR. ....	34
Tableau 3 : Résumé des effets ganglionnaires au niveau du SNP/ SNA de la nicotine.....	35
Tableau 4 : Effets cliniques connus de la nicotine chez l'homme. ....	37
Tableau 5 : Principales substances affectant la biodisponibilité de la nicotine. ....	39
Tableau 6 : Répartition des sous-unités des récepteurs nicotiques d'après Youssef et al(2020).....	46
Tableau 7 : Association pharmacologique Bupropion-Varenicline.....	65
Tableau 8 : Axes du cahier des charges rapport HAS 2014-2019 concernant l'usage de la CE. ....	77
Tableau 9 : Résultats sur la période 2014-2019 issus de « The Cochrane Library ».....	99
Tableau 10 : Résumé d'études incluses dans la méta-analyse Cochrane-Pubmed 2014 à 2019 (étendue 2011 à 2020).....	108
Tableau 11 : Etudes Cochrane exclues de la méta-analyse avec raison.	109

## Glossaire

- **A** - **ACE** : (Angiotensin-Converting enzyme) : enzyme de conversion de l'angiotensine
- ACE2** : (Angiotensin-Converting enzyme II) : enzyme de conversion de l'angiotensine II
- Ach** : Acétylcholine
- AFNOR** : Association Française de NORmalisation
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
- ARS** : Agence régionale de Santé
  
- **B** - **BEH** : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
- BMP** : (Bone Morphogenic Protein) : protéine osseuse morphogénique
  
- **C** - **CC** : Cigarette Conventionnelle
- CE** : Cigarette Electronique : ENDS (electronic nicotine delivery system): ENDD (electronic nicotine delivery device) : ANDS (alternative nicotine delivery system) : EVP (electronic vapour product)
- CESE** : Comité Économique Social et Environnemental
- CIRC1** : Centre International de Recherche sur le Cancer groupe 1
- CRÉS** : Comité Régional d'Éducation en Santé
- Crivape** : Centre de Recherche et d'Innovation pour la Vape
- CSS** : Conseil de Sécurité Sanitaire
  
- **D** - **DL50** : Dose Létale 50
  
- **E** - **EBM** : (Evidenced based Medecine) : exercice de la medecine fondée sur les preuves
- ENDS / EVP** : electronic nicotine delivery systems / electronic vapour products (cf CE)

- **F** - **FDA** : Food and Drug Administration
- **G** - **GV** : Glycérine Végétale
- **H** - **HAS** : Haute Autorité de Santé
  
- **I** - **Iqos** : marque de tabac chauffé « I quit ordinary smoking »  
**ISO** : Organisation Internationale de Normalisation
  
- **L** - **LMR** : Limite maximale résiduelle
  
- **N** - **NHIS** : National Health Interview survey
  
- **O** - **OR** : Odds Ratio  
**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
  
- **P** - **PG** : Propylène Glycol  
**PDGF** : (PLatelet derived Growth factor) : facteur de croissance dérivé des plaquettes  
**PNLT** : Plan National de Lutte contre le tabagisme  
**PNRT** : Plan National de réduction du Tabagisme
  
- **R** - **RCP** : Royal College of London  
**RR** : Risk Ratio
  
- **S** - **SNA** : Système Nerveux Autonome  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**SNP** : Système Nerveux Périphérique  
**SPF** : Santé Publique France

- **T** - **TGF** : (Transforming growth Factor) : Facteur de croissance transformant

**TNS** : Traitements de Substitution Nicotinique

- **U** - **URPS** : Union Régionale des Professionnels de Santé

- **V** - **VEGF** : (Vascular Epithelial Growth factor) : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

# **1. Introduction.**

## **1.1. Définition générale du champ de la cigarette électronique.**

On désigne par un commun langage les cigarettes électroniques(CE) ou "e-cigarettes" ou ENDS "electronic nicotine delivery systems" ou ENDD "electronic nicotine delivery devices" ou "vapoteuses" comme étant l'ensemble des pièces constituant un dispositif destiné à vaporiser un solvant stable aromatisé ou non à l'aide d'un système de chauffage, avec parfois avec la présence d'additifs. Ces CE existent sous deux types de catégories : sans ou avec nicotine. Ils sont aussi parfois nommés systèmes alternatifs de délivrance de nicotine ou « alternative nicotine delivery systems » (ou ANDS en anglais) comprenant les produits délivrant de la vapeur électronique ou « electronic vapor products », et les e-cigares, les e-pipes, les e-hookahs, les e-shishas, les vaporisateurs personnels ou personal vaporizers, les "stylos vape" ou vape pens, et les hookahs pens ou e-hookahs(1). Il s'agit actuellement en France de l'une des 5 catégories des "produits du tabac" avec les cigarettes conventionnelles (CC), les cigares, les cigarillos ou les petits cigares avec filtres, les pipes (pipes regular ou régulières, pipes à eau ou hookahs surnommées les "narguilé") et les produits du tabac sans fumée ou « smokeless » (tabac à mâcher, snuff, dip, snus, ou tabac soluble)(2).  
(Figure 1)



Figure 1: Les 5 catégories de produits de consommation du tabac.

Pour remonter à l'origine sémantique, le mot "vapotage" a été introduit dans le dictionnaire Larousse en 2015 et signifie littéralement "fumer une cigarette électronique". Il provient du latin "vapor" désignant la vapeur d'eau et l'exhalaison de la fumée obtenue par un phénomène de vaporisation(3). Le terme de "vape" ou "vaper" est un abus de langage désignant l'action de "vapoter une cigarette électronique". Il est évident que la CE ne contient pas de tabac contrairement à une cigarette conventionnelle (CC) ou les autres produits dérivés du tabac. L'action de « Vapoter une CE » est différente de celle de « fumer une CC ».

## **1.2.Contexte et objectifs d'application clinique de la cigarette électronique.**

La CE est un produit qui fait l'objet de controverses car n'a pas l'appellation de dispositif médical ni le statut de médicament, mais qui paradoxalement fait l'objet de recherches cliniques et scientifiques divisant les experts.

La question abordée dans ce travail sera principalement la suivante :

« Est-ce que la CE nicotinique est efficace dans le sevrage tabagique et quelle est sa place dans la stratégie de prise en charge du sujet tabagique en 2019-2020 ? »

La mention "ends" et "EVP"(electronic vapour product) sont les anglicismes les plus retrouvés dans les articles de la communauté scientifique et la mention CE sera retenue pour la dénomination simplifiée du dispositif par la suite. Seules les CE contenant de la nicotine peuvent théoriquement constituer une alternative à la consommation de tabac et seront celles abordées dans ce travail.

La finalité première de la thèse est de comprendre par l'analyse critique de la littérature disponible sur ce produit son utilité en recherche et sa valeur indissociable de la santé publique afin d'explicitier son pouvoir d'appel dans la pratique du sevrage tabagique. L'objectif second de cette thèse est d'améliorer le suivi des patients ayant choisi ou évoqué la CE nicotinique comme moyen de sevrage tabagique et faire participer le « pharmacien addictologue » a des actions plus poussées en lien direct avec la santé publique.

Un extrait du preprint transversal de synthèse d'opinion précisant les relations hypothétiques entre la nicotine et COVID-19 a été réalisé en 2020 et est présenté dans le chapitre *Annexe*.

### **1.3.Historique du phénomène de vapotage en France.**

Les CE ont été à l'origine une invention expérimentale au début de l'an 1993. Le brevet de la première « vapoteuse» commercialisée a été déposé officiellement par son inventeur, un pharmacien chinois, Hon Lik en 2003(3),(4). Elles ont été introduites par la suite en 2004 en Angleterre et commercialisée en France en 2010. Il ne faut pas les confondre avec les « vaporisateurs de nicotine non combustibles » qui délivrent de la nicotine directement dans la muqueuse oropharyngée. Ce ne sont pas également les tabacs chauffés "Iqos" signifiant « I quit ordinary smoking »(5) optant pour la mention "heat not burn" pour « chauffer mais pas brûler ». Ces derniers produisent en réalité des composés de dégradation issus de pyrolyse et se rapprochent plus de la

composition de la CC(6). Les CE sont des vaporisateurs personnels qui forment une catégorie de produits du tabac à part entière.

D'une manière générale en France, la CE n'était pas au point avant 2010 mais a vu sa diffusion exploser en 2013. Une CE même la mieux fabriquée sera toujours considérée comme un produit potentiellement « toxique et surtout addictif »(7).

Les résultats du Baromètre Santé Publique France (SPF) de 2017 estiment la prévalence du vapotage actuel à 3,8% dans la population française, avec 2,7% de vapoteurs quotidiens selon une étude récente de Pasquereau et al. 2018(8). En se basant sur les estimations réalisées par le Haut Conseil de la Santé Publique en 2016, il y aurait approximativement entre 1,57 et 1,97 millions de vapoteurs en 2017. En comparaison, la prévalence du tabagisme était environ huit fois plus élevée avec 31,9% de fumeurs dans la population générale(9). La CE aurait permis à 700 000 français de passer au statut d'ex-fumeurs par son utilisation avec un arrêt depuis plus de 6 mois(3). En 2018, la France comptabiliserait 500 000 utilisateurs de CE supplémentaires par rapport à 2017 soit environ de 2.07 à 2.47 millions de vapoteurs(10). Le phénomène de la CE est de ce fait sous-estimé mais il est très lié au statut tabagique.

#### **1.4.Données épidémiologiques du tabagisme en France.**

Le tabagisme est un véritable enjeu de santé publique toujours d'actualité. Le tabac est un cancérogène connu classé CIRC groupe 1 sur les 4 groupes existant. Le tabagisme est la principale cause de cancer dans le monde. C'est un fléau qui tue plus de 6 millions de personnes par an dans le monde qu'il soit actif ou passif(11).

Depuis 2015, l'Europe comptabilise 16 % de ces décès soit 960 000 morts ayant pour étiologie le tabagisme. En France, on dénombre 73000 décès

attribuable au tabac sur l'année 2013(12). Selon le dernier Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire(BEH) de mars 2019, les chiffres ont peu évolué avec 75320 décès estimés en fonction du nombre de cas de cancers pulmonaires. On constate une tendance croissante depuis les 15 dernières années à une hausse de la mortalité chez les femmes. Avec l'étude de ces données de 2018, les hommes ont 2.8 fois plus de susceptibilité que les femmes de décéder d'un cancer du poumon associé à la prise de tabagisme et sont plus fumeurs que les femmes au niveau national et européen(13).(Figure 2)

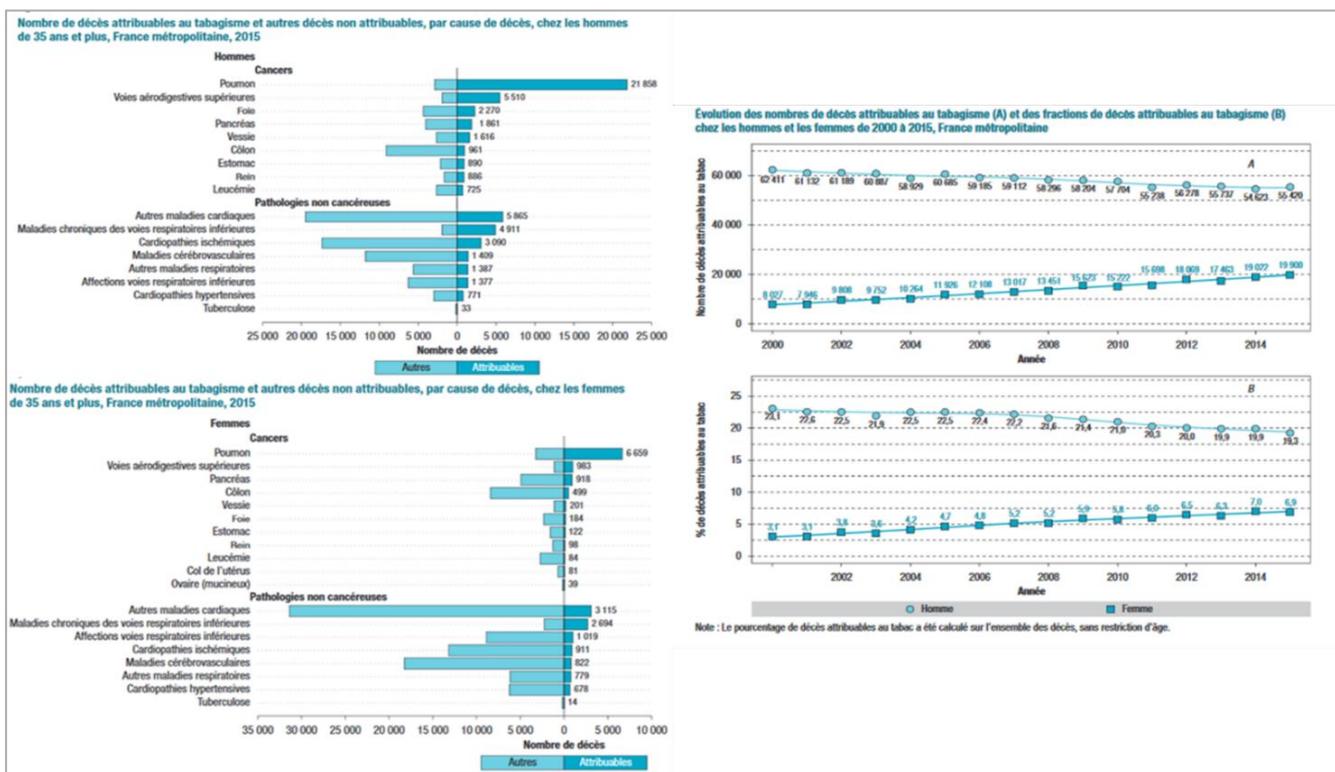


Figure 2 : Derniers résultats du BEH 2015 sur le nombre de décès attribuables au tabagisme et la répartition générale selon le sexe.(13)

Le tabagisme chronique est impliqué dans 17 cancers et notamment le cancer du poumon dans la grande majorité des cas, soit entre 88 et 90 %. Les 4500 composés constituant la fumée d'une CC comprennent les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques et les goudrons. Ces derniers peuvent être responsables d'un panel de cancers des voies aérodigestives supérieures, de cancers ORL, de cancers des organes nobles et vitaux (foie, côlon, rein, vessie). Il existe également des pathologies non

cancéreuses attribuables au tabagisme dont l'aggravation des maladies des voies respiratoires inférieures, des pathologies à composante cardiovasculaire, voire à composante ischémique notamment en cas d'inhalation prolongée de monoxyde de carbone issue de la combustion incomplète de la CC(12).

En épidémiologie, la mortalité annuelle liée au tabagisme est le reflet de la consommation passée sur une période qui s'étend sur les 20 dernières années et le critère n'est que peu représentatif du phénomène à l'instant t. La part des décès attribuable au tabac est estimée par un calcul de la différence entre le nombre total de décès annuel par cancer pulmonaire et le nombre de cancers pulmonaires attendu chez les non-fumeurs(14). La prévalence annuelle du tabagisme c'est-à-dire le nombre de fumeurs déclarés par an par sondages sont plus courant dans l'analyse et le suivi de l'évolution des phénomènes récents. Depuis 2017, sur les données de l'Observatoire Français des drogues et des Toxicomanies(OFDT) l'on constate que la prévalence du tabagisme stagne dans la population française à 32%(15). Les dernières données rapportées du Baromètre de Santé Publique France 2018 ont confirmé une régression de la prévalence du tabagisme quotidien passant de 29.4% en 2016, à 26,9% en 2017 et à 25,4% en 2018 parmi les adultes selon les derniers chiffres(16).

L'analyse succincte des résultats de ces mêmes baromètres santé de 2016, 2017 et 2018 traduisent une diminution nette de la prévalence du tabagisme selon l'âge et le sexe sauf sur la tranche des 55-75 ans. On constate que dès 55 ans, la prévalence bien que faible tend à s'accroître depuis les années 2000 sur cette tranche d'âge notamment chez les femmes. (*Figure 3*)

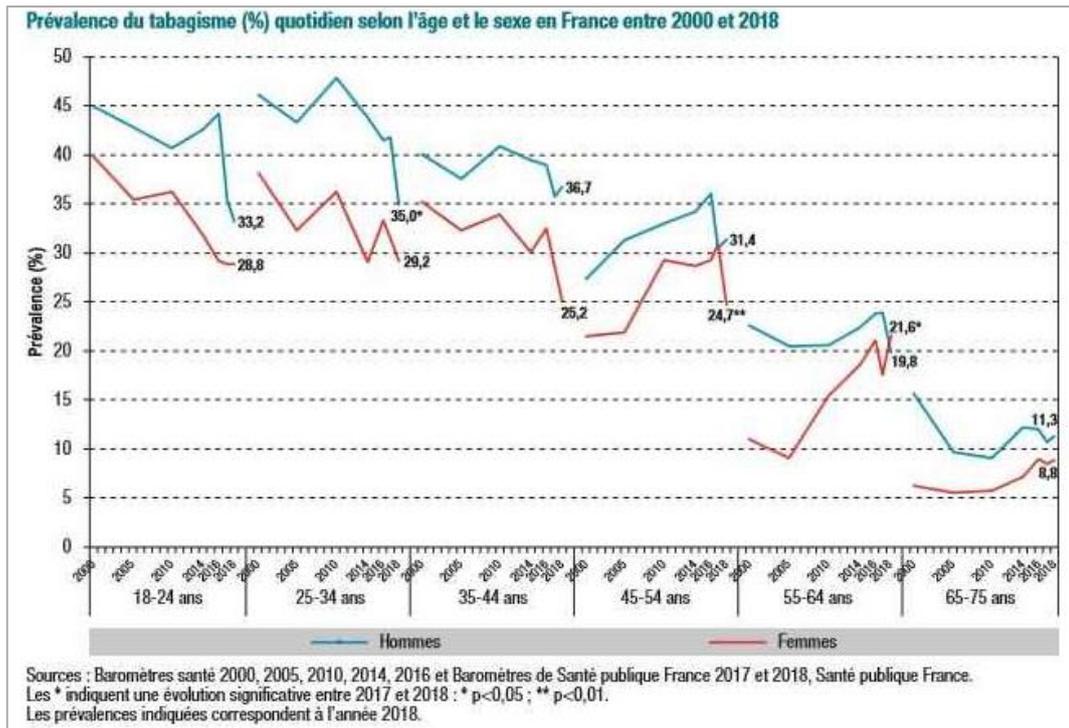


Figure 3 : Prévalence du tabagisme (%) quotidien selon l'âge et le sexe en France entre 2000 et 2018.

**Aides utilisées par les fumeurs ayant fait une tentative d'arrêt (TA) au dernier trimestre 2016, en lien ou non avec Mois sans tabac**

	Total (N=1 034)	TA sans lien avec Mois sans tabac (N=847)	TA en lien avec Mois sans tabac (N=187)	p-value
<b>Utilisation d'une aide (au global)</b>	<b>47,7%</b>	<b>43,3%</b>	<b>67,1%</b>	<b>&lt;0,001</b>
Cigarette électronique	26,9%	25,6%	32,8%	0,103
Substituts nicotiniques	18,3%	16,4%	26,7%	0,005
Recours à un médecin ou autre professionnel de santé	10,4%	8,3%	19,3%	<0,001
Site Tabac info service	9,1%	6,1%	22,0%	<0,001
Kit d'aide à l'arrêt du tabac	5,3%	2,3%	18,4%	<0,001
Application Tabac info service	5,1%	3,2%	13,5%	<0,001
Consultation de tabacologie	2,8%	1,6%	8,2%	<0,001
Médicaments Zyban™ ou Champix™	1,1%	1,2%	1,0%	0,867
Ligne téléphonique 3989	0,9%	1,1%	0,3%	0,157

Figure 4 : Aides utilisées par les fumeurs ayant tenté d'arrêter au dernier trimestre 2016 en lien ou non avec le Mois sans Tabac(17).

Depuis 2016, l'instauration du 1<sup>er</sup> Mois Sans Tabac, un événement de santé publique qui a lieu « tous les novembre » en France a contribué à cette baisse. Les deux moyens d'aide au sevrage tabagique les plus utilisés durant l'opération étant la CE (26.9%) devant les TNS (18.3%)(17). De ce fait, le phénomène de la CE confronte les acteurs de

santé en lien avec le sevrage à une demande et/ ou des interrogations souvent issues du patient lui-même. (Figure 4)

En 2017 selon un rapport réalisé par SOVAPE, 38 % des sondés ont déclaré arrêter de fumer grâce à ce produit toujours dans le cadre de l'opération Mois Sans Tabac(18). Ce phénomène s'amplifie avec le recours fréquent à la CE souvent perçue comme une "aide au sevrage tabagique" par le grand public.

### **1.5.Prévalence du vapotage, utilisation et expérimentation chez les adultes en France.**

Les baromètre santé SPF sont des enquêtes téléphoniques annuelles de 20 minutes réalisées sur un échantillon de 10 000 personnes comprenant une série de questions en lien avec l'utilisation actuelle, passée et l'expérimentation de la CE et de la CC. La méthodologie adoptée est dite « transversale » et les données recueillies permettent de représenter un « cliché » épidémiologique d'un phénomène à l'instant t(19). Les résultats des baromètres sont publiés dans les BEH l'année suivante ce qui permet dans les deux cas d'établir la prévalence des vapoteurs et celle du tabagisme au niveau national.

En 2016, 24,5 % des 15-75 ans déclaraient avoir essayé au moins une fois la CE, les hommes plus souvent que les femmes (26,7 % contre 22,3 %). Le taux d'usage actuel était de 3,3 % et concernait également plus les hommes que les femmes (4,0 % contre 2,6 %). Enfin, les vapoteurs quotidiens représentaient 2,5 % des 15-75 ans, 3,0 % des hommes et 1,9 % des femmes. Entre 2014 et 2016, le taux d'expérimentation n'a pas varié mais la prévalence de l'usage actuel a diminué, passant de 5,9 % à 3,3 %. Cette diminution est observée aussi bien parmi les hommes que parmi les femmes. L'usage quotidien a également légèrement diminué de 2,9 % à 2,5 % en 2016 sans que cela soit perceptible en distinguant les sexes. L'analyse des évolutions par classe d'âge montre

une baisse significative du vapotage quotidien parmi les 15–24 ans, de 2,1 % à 1,2 %. Le taux d'expérimentation de la CE était de 54,4 % parmi les fumeurs contre 12,3 % parmi les ex-fumeurs et 5,5 % parmi les personnes n'ayant jamais fumé ou juste pour essayer. De plus, les vapoteurs quotidiens se répartissaient exclusivement entre fumeurs (58,8 %) et ex-fumeurs (41,2 %). La part des 15–75 ans étant ex-fumeurs et vapoteurs est restée stable entre 2014 et 2016 et est estimée à environ 1 %(12).

En 2017, 41,7% des 18-75 ans déclaraient avoir expérimenté la CE. 3,8% des personnes de 18-75 ans interrogées déclarent vapoter, globalement une proportion stable par rapport à 2016(5). La prévalence du vapotage quotidien était également stable et s'élevait à 2,7%. Les prévalences du vapotage quotidien par sexe et par âge étaient également stables(20).

En 2018, les vapoteurs quotidiens étaient 40,7% à fumer du tabac quotidiennement et 10,4% occasionnellement, 48,8% étaient d'anciens fumeurs et moins de 1% n'avaient jamais fumé(16).

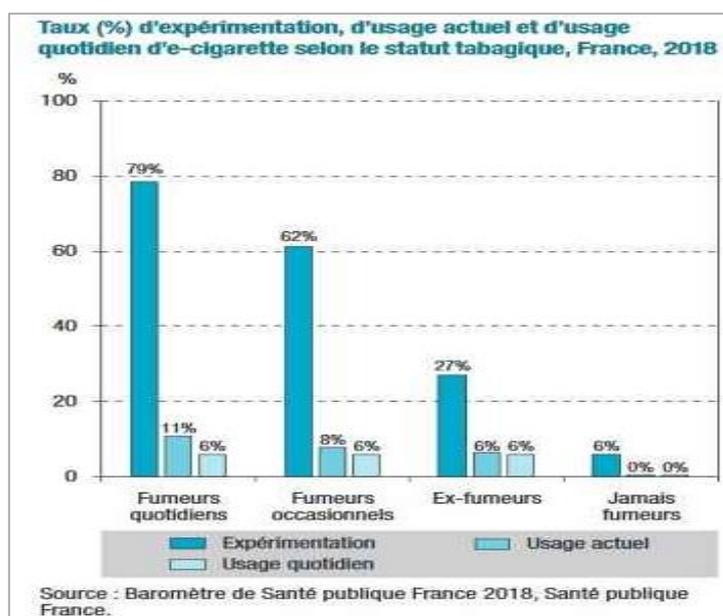


Figure 5 : Taux(%) d'expérimentation, d'usage actuel et quotidien de CE selon le statut tabagique déclaré, France, derniers chiffres de 2018.(16)

Le constat issu des baromètres de 2016 à 2018 selon SPF révèle que le vapotage apparaît intimement lié au statut tabagique. Les hommes

vapotent plus que les femmes à l'instar du tabagisme et l'utilisation du produit est proportionnelle à la consommation quotidienne de cigarettes. En résumé, plus on est fumeur au quotidien, plus on a de chance d'avoir tenté ou d'utiliser la CE(79%) soit 9.6 millions d'utilisateurs potentiels concernés en France en 2017. A l'inverse chez un non-fumeur, les chances de retrouver un usage de la CE sont quasiment nulles(*Figure 5*).

## **1.6.Profil du phénomène de vapotage à l'international.**

Les analyses statistiques d'enquêtes en population générale sont aussi retrouvées à l'internationale. Je présenterai les tendances chiffrées de deux pays enrichissant la controverse sur le phénomène du « vapotage » : les Etats-Unis et Le Royaume-Uni.

### **1.6.1.Aux Etats-Unis.**

En 2017, les Etats-Unis comptent 34.3 millions d'adultes fumeurs, dont 9.3 millions de fumeurs de cigares, cigarillos, et 6.9 millions d'utilisateurs de CE(2). La prévalence annuelle des fumeurs adultes est similaire à celle du Royaume- Uni ce qui correspond à environ 3 fois plus de fumeurs que la France. En 2018, 13.7 % soit 34.2 millions d'adultes fumeurs(21) et 3.2 % des adultes sondés dans un article paru dans le JAMA déclarent vapoter(22). Le phénomène est plus remarquable sur la tranche des jeunes de moins de 35 ans qui ont vu l'utilisation quotidienne de la CE récemment augmenter (*Figure 6*). Aux USA, 10.8 millions d'adultes sont déclarés vapoteurs en 2018 et environ 2.8% d'utilisateurs selon les dernières données du NHIS 2017(23).

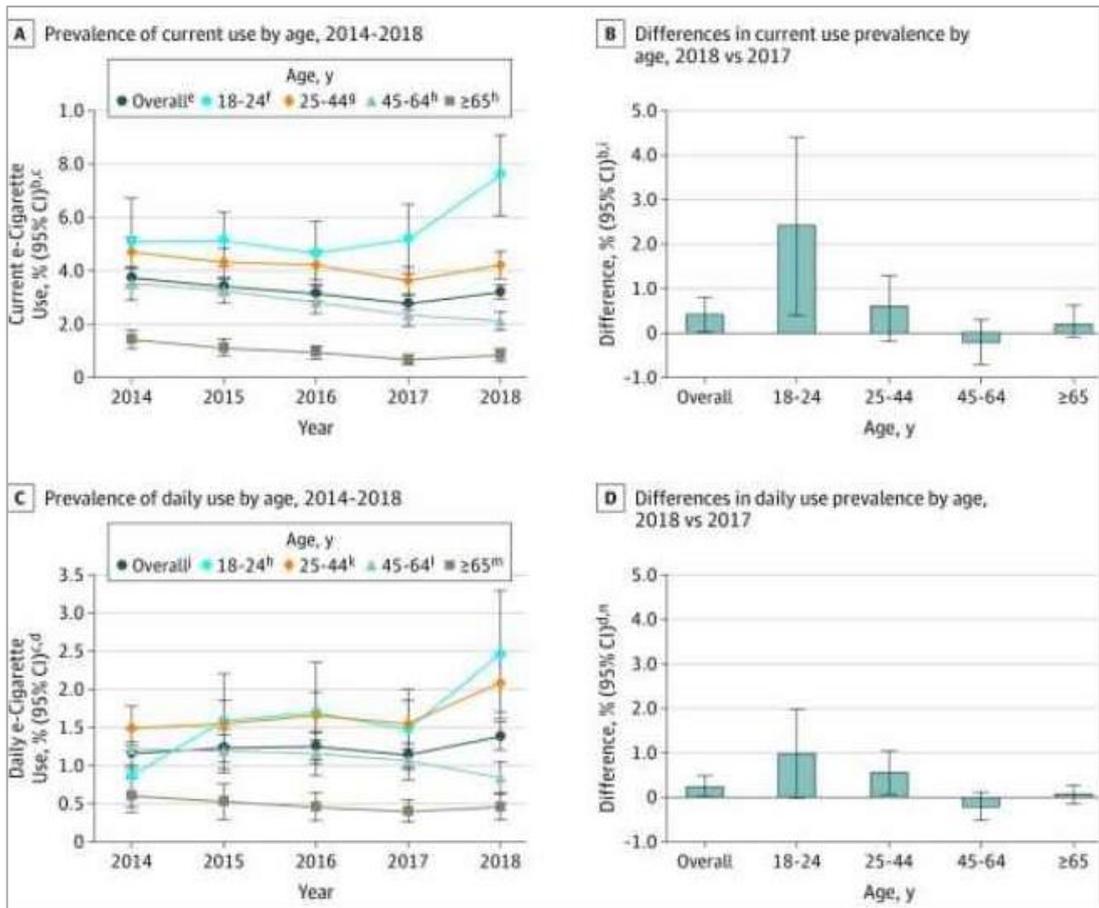


Figure 6 : D'après Leventhal. et al. Prévalence de vapoteurs adultes aux USA de 2014 à 2018.(22)

### 1.6.2.Au Royaume-Uni.

La prévalence estimée des vapoteurs entre 2017 et 2018 est de 5.4% à 6.2% pour tous les adultes en population générale, de 14.9% à 18.5% pour les fumeurs, de 0.4 à 0.8 % pour les non-fumeurs et de 10.3 à 11.3 % pour les ex-fumeurs(24).

La prévalence des adultes fumeurs est de 14.7% soit 7.2 millions fumeurs comptabilisés en 2018. 6.3 % des anglais déclarent vapoter soit 3.2 millions de vapoteurs(25). (Figure 7 et 8)

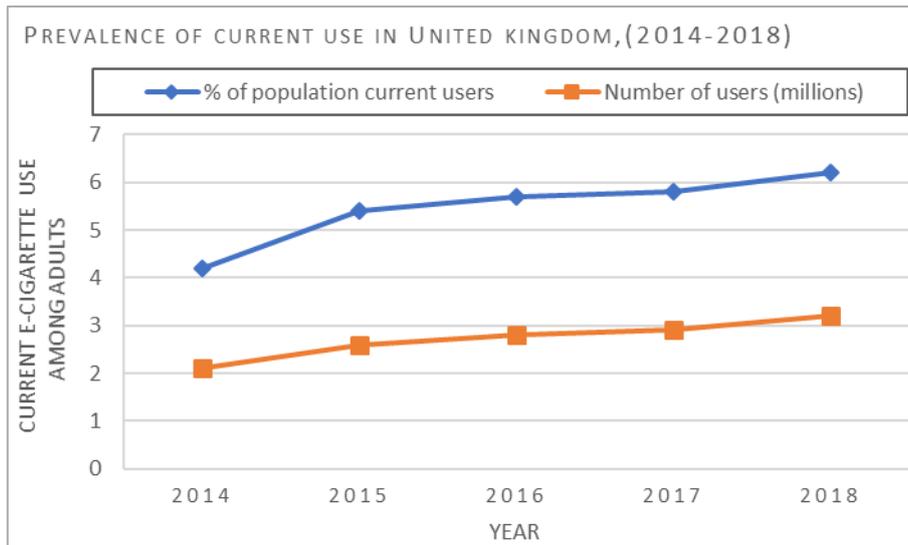


Figure 7 : Données sur la population adulte de la prévalence de l'utilisation de la CE au Royaume-Uni (2014-2018).(26)

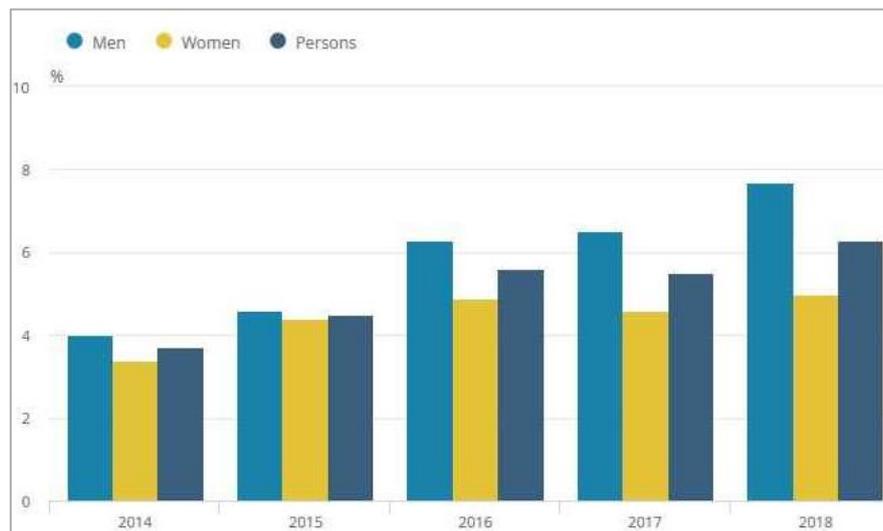


Figure 8 : Proportions estimées (%) de vapoteurs actuels au Royaume-Uni (2014-2018).(25)

Au Royaume-Uni, quand on regarde la prévalence au niveau du critère du sexe, les hommes (7.7%) vapotent plus que les femmes (5.0%) en 2018. Ce qui est également le cas pour la population américaine pour la même année(22). Cependant, la tranche des 35-49 ans a la plus grande proportion de vapoteurs pour l'année 2018(25).

## 2. Classification des cigarettes électroniques

A ma connaissance, aucune classification des CE ne fait consensus actuellement. Il existe trois générations connues de CE. (Figure 9)



Figure 9 : Types et générations de CE ou "vaporisateurs" personnels(27).

La 1<sup>ère</sup> génération ou "ciga-like", ressemble à une fine cigarette, des modèles existent en jetables ou rechargeables avec des cartouches préremplies avec une fréquence et une durée des bouffées fixe. Elles sont popularisées depuis 2008(28).

Pour la 2<sup>ème</sup> génération des modèles un peu plus larges en forme de stylo ou "pen-like" ou "EGO", ils sont rechargeables avec cartouches de e-liquides, les batteries plus puissantes avec une fréquence et une durée des bouffées adaptables. Elles sont apparues sur le marché en 2010(28).

La 3<sup>ème</sup> génération de type "tank" ou "mod" pour « modifiable », ou "box" avec plus de contenance, de choix sur les saveurs des e-liquides, plus de puissance de batteries, elles sont supposées être plus efficace pour arrêter de fumer en correspondant aux attentes des consommateurs(4). Elles sont popularisées depuis 2014-2015(28).

Il est aussi mentionné une 4<sup>ème</sup> génération de CE ou mods améliorés ou "subohm"(29).

Au Royaume-Uni, ils préfèrent regrouper la classification en 3 catégories. La 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> génération se confondent : certaines "cigalikes" n'adoptant pas nécessairement la forme d'une cigarette. La 2<sup>ème</sup> génération "tank" désigne les modèles se remplissant manuellement de liquides ou de e-liquides. Enfin, la 3<sup>ème</sup> génération "mods" ou "cigarettes électroniques à puissance variable" dont la puissance de chauffe de la batterie peut être modulée par l'utilisateur(30).

Il existe cependant d'autres catégories récentes dites "hybrides" comme des modèles "tank" utilisant des cartouches préremplies ou des modèles "cigalike" remplissables.

### **3.        Fonctionnement d'une cigarette électronique.**

Il n'existe aucun modèle de référence pour les études tant les modèles sont variables et nombreux, et le marché de la CE en constante évolution. Je m'en tiendrai à une compilation de revues de la littérature pour présenter une vision générale de l'anatomie d'une cigarette électronique contenant un e-liquide.

#### **3.1.Principe général de la cigarette électronique.**

Le principe général du fonctionnement est théoriquement le même pour toutes les générations de CE. Il consiste en l'utilisation d'une batterie et un « chauffage dit doux » par une source de chaleur externe électrique d'une résistance à 60 ° environ qui disperse une solution contenant entre autres composés de la nicotine. Le liquide n'est pas en contact direct avec la résistance mais avec une mèche autour de laquelle s'enroule la résistance. La dispersion de la solution crée un aérosol qui vaporisé pourra être inhalé par l'utilisateur(30). *(Figure 10)*

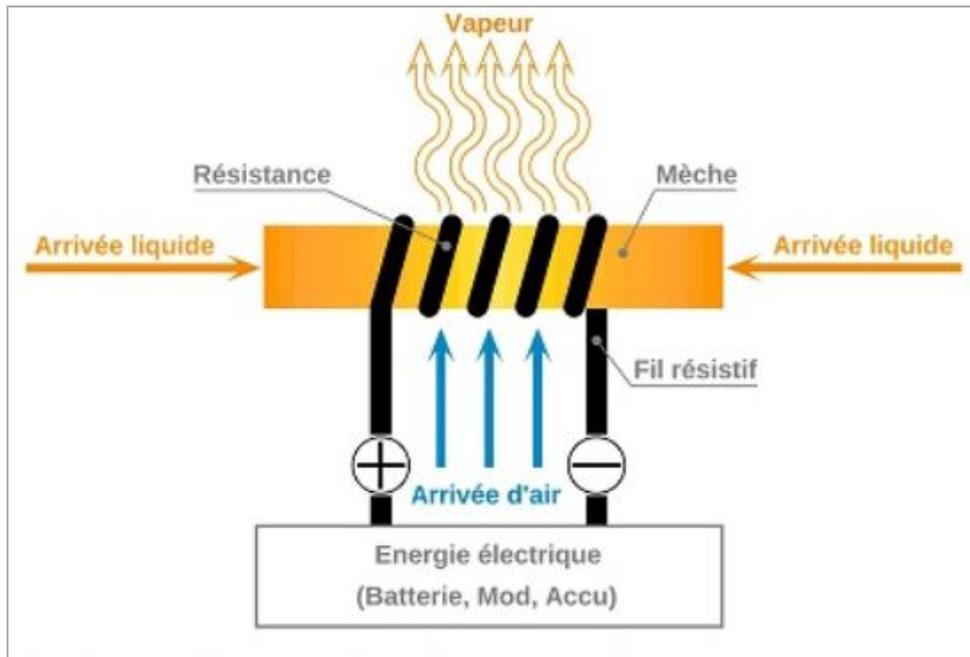


Figure 10 : Principe de fonctionnement général d'une CE.(27)

La vapeur constituée sera inhalée via l'embout contrairement à une CC qui chauffe entre 500 et 700 degrés en produisant un phénomène de combustion.

Une cigarette électronique est constituée des éléments principaux suivants :

- La batterie, chauffant une résistance accolée à la partie « atomiseur »;
- Le « microprocesseur » ou « résistance » est l'élément central qui régule la chaleur;
- Le liquide généralement appelé « e-liquide », contenant ou non de la nicotine au sein d'une cartouche-réservoir parfois appelé « cartomiseur » ou « clearomiseur » si le modèle est rechargeable;
- L'« atomiseur » comprenant la résistance, le réservoir, le couvercle « top cap » et l'embout « drip tip »(8). (Figure 11)

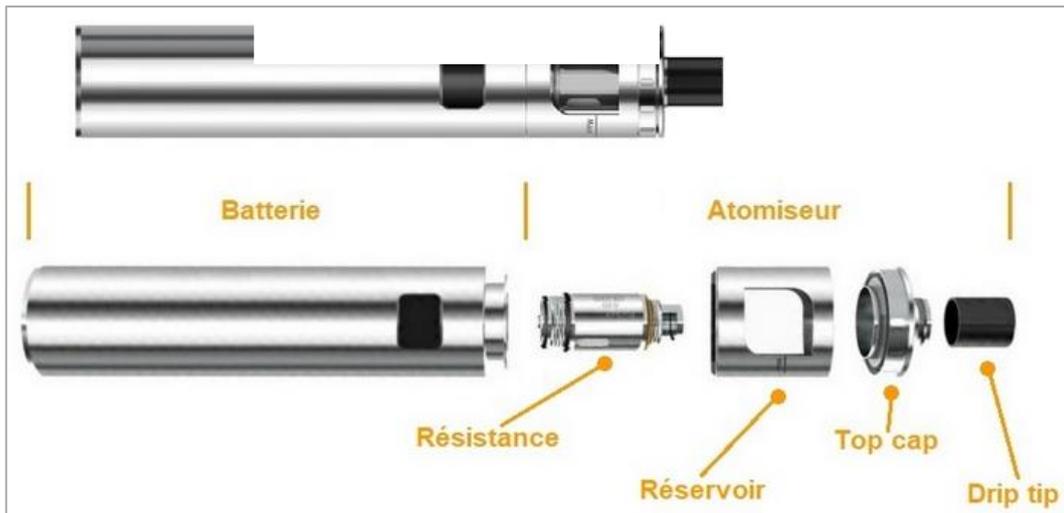


Figure 11: Anatomie simplifiée d'une e-cigarette de 3ème génération rechargeable(27).

En France, quatre dosages en nicotine sont proposés (3 à 6 mg/mL - 7 à 12 mg/mL - 13 à 17 mg/mL - 18 à 20 mg/mL)(31). La littérature rapporte des concentrations variables en nicotine de 0 à 34mg/mL notamment aux Etats-Unis ou les concentrations peuvent facilement dépasser cette limite(32). Il existe également des variations de concentrations plus fortes selon les modèles les plus récents notamment ceux américains comme *Juul*® ciblant la jeunesse. Le mécanisme exact de fonctionnement d'une CE n'est pas encore totalement élucidé et nécessite des études complémentaires en recherche.

### **3.2. La cigarette électronique et « l'effet throat-hit ».**

Globalement outre les préférences individuelles qui permettent le développement de la commercialisation de la CE, les utilisateurs peu expérimentés utilisent souvent les modèles « cigalikes » de première génération et ceux plus expérimentés s'orientent vers les modèles « rechargeables » de dernière génération (33).

L'effet « throat hit » est défini comme la sensation de l'arrivée de l'aérosol au fond de la gorge qui induit une satisfaction de l'utilisateur. Ce phénomène est communément observé conjointement avec la CC, les TNS sous forme de vaporisateurs oraux de nicotine et la CE(8).

A titrages en nicotine équivalent, les modèles cigalikes seraient moins efficaces sur les envies de fumer, délivrent moins de vapeur et de perception de délivrance de nicotine et ont moins d'effet dit « throat-hit » que les modèles rechargeables. Le choix des arômes et la personnalisation restent des facteurs secondaires déterminants dans l'acceptation du concept de CE par les utilisateurs et l'envie d'utiliser un modèle plus avancé. Deux critères cliniques doivent être évalués d'après les spécialistes du sujet pour en apprécier l'usage définitif : l'effet « throat hit » et la dose de nicotine(7).

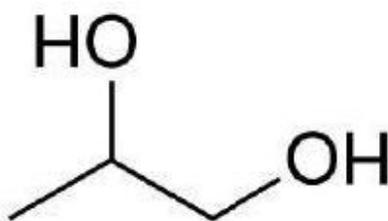
### **3.3.Composition générale de la cigarette électronique**

#### **3.3.1.E-liquide**

Les e-liquides sont composés d'un solvant organique en ratio différent selon les marques et les fabricants. Ils contiennent souvent du propylène glycol et/ou de la glycérine végétale, d'un ou des arômes, de la nicotine non ionisée, lipophile avec une concentration maximale avoisinant 20 mg/mL limite légale française, ou non. Il existe entre 7700 et 8000 arômes(34) dont les études sont en cours pour connaître leurs effets. Quelques arômes cependant comme la cannelle, la cerise et le popcorn ont été prouvés dangereux si inhalés et chauffés car générant des sous-produits issus de la pyrolyse comme le benzaldéhyde dans l'arôme cerise, et le diacétyl et 2-3pentanedione retrouvés dans les arômes de e-liquides de produits sucrés comme le lait, le café et le chocolat. La vanilline et l'éthyl-vanilline contenus dans les e-liquides agissent comme des inhibiteurs des monoamine-oxydases ce qui favorise le maintien de l'addiction indépendamment de la nicotine(35). La liste complète des goûts contenus dans les e-liquides autorisés et certifiés par la France est disponible sur le site de l'[ANSES](#) qui s'occupe de l'enregistrement des e-liquides et modèles de CE.

La composition globale d'une CE dépend de la composition du e-liquide majoritaires : le propylène glycol, la glycérine végétale voire de l'éthanol. L'aérosol de la CE contient environ une centaine de composés mineurs volatiles issus de réactions de dégradation et/ou de la combustion dont l'acroléine, l'acétaldéhyde et le formaldéhyde et les siloxanes(36). Quelques-uns des constituants majeurs seront plus détaillés par la suite.

### 3.3.2. Propylène glycol



Le propylène glycol (PG) est un liquide incolore, modérément volatil, amphiphile, visqueux, dégageant une odeur fruitée et éthérée. Miscible dans l'eau et certaines huiles essentielles et insoluble dans les hydrocarbures. Il s'agit d'un exhausteur d'arômes et de goût(37). Il est utilisé comme solvant dans les CE et est le composé responsable de la génération de la fumée.

L'administration du PG par voie pulmonaire est de l'ordre de 80% et les métabolites produits sont éliminés majoritairement par l'expiration sous forme de CO<sub>2</sub>. A température élevée, le PG s'oxyde et donne naissance aux dérivés propionaldéhyde, acide lactique, pyruvique et acétique. Il n'y a pas de limites d'exposition professionnelles aux USA et en France. C'est un bon combustible et il peut faire un mélange explosif avec l'air à partir de 100°C. (Figure 12)

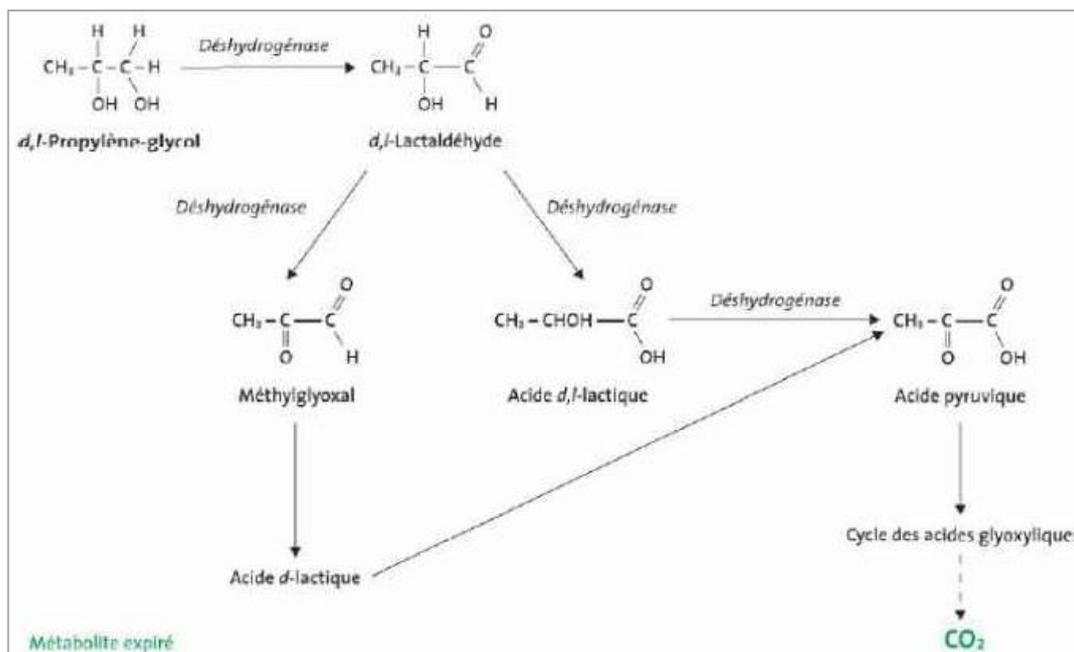
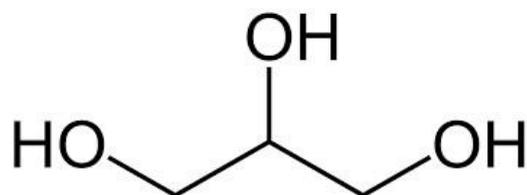


Figure 12 : Schéma de dégradation du propylène glycol (38).

Le PG est un produit relativement peu toxique. Son Vd est de 0.5 à 1L/kg, il diffuse dans les tissus très vascularisés. Il peut passer la barrière placentaire. En toxicité aiguë, il peut provoquer une irritation oculaire, respiratoire ou cutanée modérée. En toxicité chronique, au vu des métabolites produits peu toxiques, des crises convulsives réversibles, des troubles neurologiques et des dermatites irritatives voire plus rarement dermatites allergiques. Aucune génotoxicité n'a été démontrée(38).

### 3.3.3. Glycérine végétale ou glycérol.



Le glycérol se présente sous la forme d'un liquide transparent, visqueux, incolore, inodore, faiblement toxique si ingéré (mais laxatif à haute dose), au goût sucré. Il présente une innocuité pour le consommateur humain. Le glycérol figure à l'annexe II du règlement 2377/90/CEE3 qui liste les substances pharmacologiquement actives non soumises à LMR (limites

maximales résiduelle). Les concentrations des résidus mesurées dans les denrées après emploi de la molécule n'atteignant jamais une valeur jugée dangereuse(39). Il peut donner à partir de 171°C une réaction conduisant à un produit de dégradation toxique : l'acroléine.

### **3.4. Autres composés de la cigarette électronique**

#### **3.4.1. Métaux lourds.**

Aucune étude n'obtient de résultats standardisés sur les concentrations des composés volatils présents dans les aérosols comme les métaux lourds et donc on ne peut pas affirmer qu'elles sont similaires entre les générations de CE.

Une étude a trouvé des résultats sur des CE "tank" de dernière génération ont des concentrations en composés supérieures (bore, fer, argent, titane). L'aluminium et le cadmium sont plus présents dans les CE en comparaison de la CC. Les bore, titane, fer et cadmium sont présents dans la CC. Le plomb, le cuivre, le nickel, et le zinc sont les 4 éléments en commun lorsque l'on compare les deux(40). Certaines études tendent à affirmer le contraire avec des concentrations en composés inférieures à celles de la CC. D'où l'utilité des normes dans chacun de ses composés dits « secondaires » de la CE et qui devraient dans un cas idéal soit être absents soit être présents seulement en qu'en tant que résidus.

Selon les résultats d'une étude de Olmedo et al 2018 réalisée sur un échantillon de 56 CE, seules les concentrations en chromium, cuivre et nickel dans certaines CE sont suffisamment élevées pour présenter un risque réel quantifiable sur la santé. Des toxiques inhalés comme le Zinc et le Manganèse ont aussi été retrouvés(41).

Le nickel peut provoquer un cancer du poumon, des dommages au niveau de la cavité nasale, une irritation pulmonaire, une inflammation du poumon, une fibrose et hyperplasie des cellules pulmonaires.

Le chromium peut engendrer des troubles gastrointestinaux, un cancer du poumon, une irritation des voies respiratoires et des dysfonctions pulmonaires.

Le cuivre comme certains dérivés du zinc peut engendrer une "fièvre des métaux" dans les 4 à 8h après le début de l'exposition par inhalation. Une exposition prolongée peut engendrer une irritation des muqueuses oculaires et respiratoires (conjonctivite, rhinite, ulcération de la cloison nasale)(42).

L'utilisation prolongée des CE quelque soient leur type ou leur concentration pourraient conduire à des effets délétères sur la santé tels des vomissements, des diarrhées, des effets cardiovasculaires et a priori à terme favoriser le développement du cancer pulmonaire.

La nicotine fait partie des 5 composés des e-liquides ayant des effets potentiels reconnus sur la santé avec l'acétaldéhyde, l'acétone, l'acroléine et le formaldéhyde. À court terme, ces composés toxiques présents dans l'aérosol des CE présentent une toxicité de 9 à 450 fois inférieure à celle de la CC. (Figure 13)

Substance	Cigarette conventionnelle (µg dans le flux principal de la fumée)	E-cigarette (µg dans 15 bouffées)	Rapport moyen (cigarettes conventionnelles vs e-cigarettes)
Formaldéhyde	1,6-52	0,20-5,61	9
Acétaldéhyde	52-140	0,11-1,36	450
Acroléine	2,4-62	0,07-4,19	15
Toluol	8,3-70	0,02-0,63	120
N-nitrosornicotine	0,005-0,19	0,00008-0,00043	380
N-Nitrosornicotine et 4-(méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	0,012-0,11	0,00011-0,00283	40

Figure 13 : Comparatif des substances nocives présentes dans la fumée de CC et dans l'aérosol des CE d'après Nowak.D (2014),(43).

Le vieillissement du matériel ou les contacts entre les métaux lourds présents dans le e-liquide, la paroi des « cartomiseurs » peut favoriser la survenue d'« événements indésirables ». Des études sur le long terme de ces composés sont en cours d'exploration sur des produits « normés AFNOR » présentant des limites maximales résiduelles autorisées car on ne connaît pas leur toxicité à long terme. Selon l'avis recueilli du Crivape (Centre de recherche et d'innovation pour la vape), leurs indices de pureté sont des critères sanitaires à prendre en compte lors des essais cliniques.

### **3.5.Effets à court terme de la cigarette électronique.**

Dans une étude de Cravo et al. 2016 et Hajek et al. 2019, les effets secondaires ressentis à 1 an sont non spécifiques et comprennent la gorge sèche, toux, maux de tête, nasopharyngite, irritabilité, sensation de manque (envie de fumer), augmentation d'appétit chez les fumeurs de CC switchant sur la CE. Les nausées, la colère et les troubles de l'attention sont aussi des effets indésirables retrouvés(44),(45).

### **3.6.Effets à long terme de la cigarette électronique.**

Les études actuelles ne permettent pas d'apporter de réponse définitive concernant les effets de la CE au long terme. Ces effets sont probablement corrélés aux avancées de la recherche sur la toxicité de la nicotine inhalée de manière prolongée et sur les interactions complexes avec les autres constituants de la CE. Seuls les effets pulmonaires et cardiaques seront abordés par la suite.

#### **3.6.1.Effets cardiaques.**

La prévision des effets possibles des CE sont probablement corrélés à ceux de la nicotine au long terme soit après 1 an d'exposition. Ils

correspondent à une augmentation de la pression sanguine, à l'accélération du rythme cardiaque, du stress oxydatif, du processus inflammatoire, des atteintes au niveau de l'endothélium, de l'activation et de l'agrégation plaquettaire. Un état inflammatoire dit à « haut risque cardiovasculaire » est probablement aggravé par l'exposition chronique à la CE en favorisant l'apparition d'arythmies cardiaques, d'états ischémiques, et d'athérosclérose(46). Une étude chez un modèle souris après 8 mois d'exposition a montré que les atteintes vasculaire et endothéliale induites par la CE sont similaires aux facteurs de risque de dysfonction cardiovasculaire et notamment fumer la CC(47). Une méta-analyse récente incluant 19 essais cliniques a conclu que les CE ont des effets sympatho-excitateurs causés par la nicotine présente dans les liquides d'aérosols(48). Une étude récente a montré que comme la CC, la CE nicotinique contenant des arômes pourrait dès le 1<sup>er</sup> mois d'exposition conduire à une up-régulation majoritairement de cytokines pro-inflammatoire et des gènes de l'inflammasome(49). En regard de ces données, l'hypothèse de la continuité des effets de la nicotine voire leur amplification sur un terrain cardiovasculaire à haut risque n'est pas exclue.

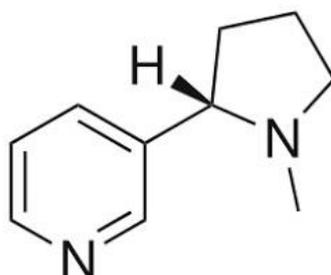
### **3.6.2.Effets pulmonaires.**

Ils sont variables et plus ou moins graves allant de la toux à la défaillance respiratoire. De rares cas de lésions pulmonaires aigues ont été rapportés dans la littérature à 1 mois d'utilisation de la CE(50) voir de pneumonie lipoïde après 3 ans due à la présence de GV(51). Une étude récente pilote sur des non-fumeurs avec une CE sans arôme a révélé que des effets inflammatoires pulmonaires seraient corrélés aux taux de PG(52). Des études de toxicité sur les proportions PG et GV dans les différents types de CE nécessitent des recherches complémentaires. Il existe cependant un faisceau de preuves de la genèse de l'inflammation pulmonaire par l'utilisation de la CE par

libération de cytokines pro-inflammatoires et de l'exacerbation de la réponse immunitaire en comparaison à des non-fumeurs(53). Une étude in vivo chez un modèle de souris a aussi démontré qu'il existe une relation entre l'exposition chronique à la nicotine d'une CE et le développement de la BPCO(54) ce qui ne serait pas en contradiction avec le potentiel dysimmunitaire de l'utilisation de la CE nicotinique.

## 4. Pharmacologie de la nicotine.

### 4.1. Nicotine et toxicité.



En ingestion orale, les signes de toxicité apparaissent dès les doses de nicotine les plus restrictives de 0.3mg/kg chez l'homme et dès 0.2mg/kg chez l'enfant. La dose létale DL 50 chez le modèle souris retenue à tort chez l'homme était de 3.34mg/kg(55). Chez l'homme, la DL 50 se situerait sur des valeurs largement supérieures entre 6.5 et 13 mg/kg soit 910 mg(56).

#### **4.1.1.Pharmacochimie.**

La nicotine est étudiée depuis le XIXe siècle. Dans la CE, c'est un liquide huileux incolore, dégageant une odeur âcre de pyridine ou de tabac mélangé à d'autres constituants dans le e-liquide. Elle est soluble dans l'eau et les alcools comme le PG. C'est un combustible explosif dès 95°C avec l'air(56). C'est le principal alcaloïde lipophile constituant le tabac autour de 90 à 95%. Elle appartient à la famille des nicotinoïdes dont la teneur en nicotine est variable en fonction de l'extraction des plants de tabac. La nicotine est interdite en tant qu'insecticide en Europe depuis 2008(55). Son mélange est courant pour un meilleur contrôle de la concentration en nicotine des produits du tabac comme la CC et la CE. La nicotine est une amine tertiaire composée d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique. La nicotine ne constitue en comparaison que 10% de la fumée de tabac.

Il existe deux stéréoisomères de la nicotine : S-nicotine et R-nicotine. L'effet agoniste de la nicotine est supérieur pour la forme S en comparaison de la forme R. L'exposition au tabac fumé induirait une forme R majoritaire(57) et une racémisation différente entre les deux formes selon le type de plante dont la nicotine est extraite. La forme R est celle qui a le plus d'activité sur l'acétylcholinestérase (AChE) cérébrale en comparaison à la forme S(58).

#### 4.1.2. Métabolisme de l'acétylcholine et la nicotine.

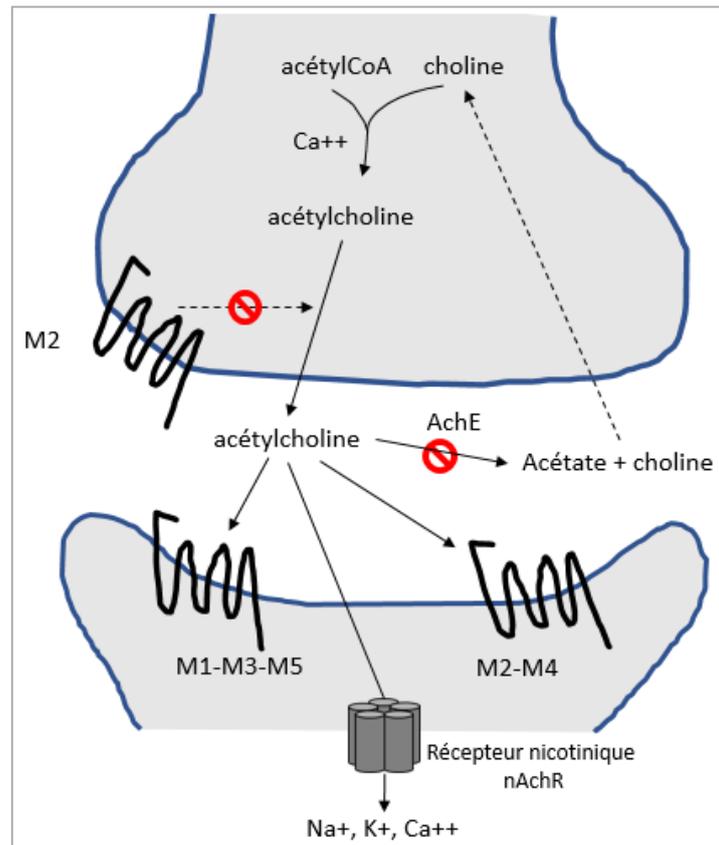


Figure 14 : Métabolisme de l'acétylcholine et effets de la nicotine.

Au niveau des terminaisons axonales des neurones ganglionnaires cérébraux, où elle est le plus présente, l'acétylcholine (ACh) y est synthétisée à partir d'acétylCoA et de choline. L'ACh est ensuite transportée dans des vésicules de transport en présence de Ca<sup>++</sup> et libérées dans la fente synaptique. L'ACh exerce son effet sur les récepteurs en post-synaptique muscariniques (mAChR) et nicotiques (nAChR).

La nicotine est une substance exogène qui ne semble pas être régulée directement par les cholinestérases dont l'AChE contrairement à l'ACh. La nicotine agit sur le système nerveux cholinergique comme « acétylcholinomimétique » direct en traversant la barrière hématoencéphalique ce qui définit une action neurotrophe au niveau du système parasympathique. L'inhalation de la CE nicotinique produirait

des effets acétylcholinomimétiques similaires ceux observés par l'inhalation de la nicotine issue de la fumée de CC.

#### **4.1.3.Pharmacodynamie.**

Les effets pharmacodynamiques de la nicotine sont nombreux et complexes, mais sont principalement centraux et/ou périphériques. Ils nécessitent principalement l'activation de différents sous-types de récepteurs nicotiques : musculaire et/ou neuronal(57). Les effets de la nicotine au niveau de la transmission cholinergique sont dose-dépendants et ont un impact systémique. La nicotine est décrite comme un agoniste de tous les récepteurs nicotiques nAChR sauf le récepteur  $\alpha 9$  nAChR(59). La nicotine se comporte comme un agoniste en cas d'exposition à court terme à faible dose et parfois décrite comme antagoniste au long terme à forte dose en bloquant les effets de la transmission cholinergique du récepteur nAChR au niveau post-synaptique.

Il existe 5 sous-types de récepteurs acétylcholinergiques muscariniques (mAChRs) connus M1,M2,M3,M4 et M5 dont l'agoniste principal est la muscarine et dont les effets sont antagonisés par l'atropine. Les récepteurs M1, M3, M5 sont excitateurs et les récepteurs M2 et M4 sont inhibiteurs. Les sous-types M1, 3, M4 sont retrouvés surtout au niveau cérébral. Les effets au niveau du système nerveux périphérique des récepteurs muscariniques acétylcholinergiques centraux ont des applications cliniques en combinaison surtout avec les M2 et M3. Le rôle des récepteurs M2 conduit à une baisse de la fréquence cardiaque et plus récemment jouerait un rôle dans la dépression et les troubles bipolaires. Les sous-types M2/M5 seraient impliqués dans les poly-addictions conjointes tabac, alcool et cannabis. Les M3 conduisent à une vasodilatation artérielle, une bronchoconstriction, une hypersécrétion lacrymale, glandulaire, insulinaire, pancréatique, biliaire, une augmentation du péristaltisme et du tonus intestinal, une contraction

des muscles lisses vésical détrusor, une relaxation du muscle sphincter vésical lisse. A doses toxiques par hyperstimulation des M3, un myosis et une baisse de la pression intraoculaire peuvent être observés. Les récepteurs mAChRs qui sont peu voire pas sensibles à la nicotine ne seront pas abordés même si certains effets issus de l'atteinte de ses récepteurs sont retrouvés en clinique. Les principaux signes des toxidromes sont résumés (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Classification de la muscarine et des principaux toxidromes impliqués dans le surdosage en nicotine d'après DeBoeck Toxicologie édition 1 modifié(2015).

mAChR	
MUSCARINE	
Agoniste = cholinomimétique	Antagoniste = anticholinergique
Parasympathomimétique Direct  Pilocarpine	Parasympathomimétique Indirect <i>(Inhibition des cholinestérases)</i>  Anticholinestérasiques : Donepezil Rivastigmine Galantamine
	Parasympatholytique Direct  Atropine Bronchodilatateurs Antispasmodiques musculotropes (Spasfon) Antiparkinsoniens
<i>Syndrome cholinergique*</i>	<i>Syndrome anticholinergique**</i>

Syndrome cholinergique*		Syndrome anticholinergique**
	Muscarinique	Nicotinique
Coeur	Bradycardie, hypotension	Tachycardie sinusale et hypertension artérielle ( <i>réflexe</i> )
		Muscarinique Atropinique
		Tachycardie

Poumon	Dyspnée, bronchoconstriction, encombrement respiratoire, paralysie respiratoire		Hyperventilation
Oeil	Myosis		Mydriase, troubles de l'accommodation cycloplégie, augmentation pression intraoculaire
Sécrétion endocriniennes	Sudation, hypersialorrhée, larmolement		Sécheresse cutanéomuqueuse, soif, hyperthermie
Système digestif	Diarrhée, défécation, miction		Constipation, rétention urinaire
Muscles innervés	Fasciculation musculaire périphérique	Asthénie, paresthésies, fasciculations musculaires, crampes, paralysie	
Biologie	Hyperleucocytose	Hyperleucocytose, hyperglycémie, hyperkaliémie	
SNC	Etat confusionnel, ataxie, coma convulsif, syndrome extrapyramidal.		Confusion, troubles mnésiques, euphorie, excitation, délire, hallucination, agitation

#### **4.1.3.1. Les effets « catécholamine-like ».**

La nicotine induit directement la libération des catécholamines comme l'adrénaline et la noradrénaline au niveau des nAChR de la médullo-surrénale. L'action adrénergique issue de cette stimulation nicotinique est prédominante sur les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  ce qui augmente la

fonction myocardique, accélère le rythme cardiaque, augmente la fréquence cardiaque et la demande en oxygène du sang ainsi que la pression sanguine systolique et diastolique. La nicotine stimulerait les chémorécepteurs périphériques et centraux ainsi que le baroréflexe pour réguler localement la température corporelle, la pression artérielle et la respiration. Elle provoque une vasoconstriction artérielle périphérique au niveau des chémorécepteurs et fait chuter la température corporelle transitoirement. La nicotine induit une rigidité vasculaire, diminue les fonctions endothéliales notamment au niveau des artères et des artérioles en diminuant la synthèse de NO par ces cellules. Par cet effet sur la microcirculation, la nicotine en présence de goudrons dans la CC peut engendrer ou aggraver un état d'hypoperfusion et conduire à une ischémie transitoire relativement plus marquée sur les tissus les plus vascularisés osseux et conjonctifs. La nicotine peut entraîner de multiples effets cardiovasculaires dont une hypertension artérielle, un effet pro-arythmogène et un effet pro-inflammatoire, un vasospasme et un arrêt cardiorespiratoire.

La nicotine aurait également un effet pro-agrégant plaquettaire et pro-thrombotique en augmentant la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> et en diminuant le taux de prostacycline microvasculaire. In vivo et in vitro, une étude a démontré que la nicotine induit l'expression de la COX2 et augmenterait le taux de prostaglandines PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, et PGF<sub>2</sub> sauf le taux de Thromboxane au niveau rénal(60). A l'inverse, une autre étude in vivo a prouvé que la nicotine induit l'expression des COX2 et à l'inverse induirait également la synthèse de PGE<sub>2</sub> qui a un effet anti-inflammatoire via l'activation des récepteurs nicotiques  $\alpha 7$ -nAChR au niveau des cellules microgliales cérébrales(61). Les mécanismes de modulation des COX et l'activité sur la synthèse des prostaglandines par la nicotine reste controversée. Il est cependant admis que la nicotine contenue dans les CC jouerait un rôle aggravant dans les pathologies inflammatoires comme l'athérosclérose et l'angiogénèse.

La nicotine induit le remodelage tissulaire et décrit un effet pro-fibrotique(62). Le monoxyde de carbone (CO) est libéré lors la combustion incomplète de la CC. Il n'est cependant pas libéré dans la CE donc les effets cutanés et l'allongement du délai de réparation tissulaire seraient moins marqués. Les autres substances contenues dans les e-liquides de la CE au même titre que celles présentent dans la CC viendraient renforcer les effets dits « catécholamine-like » de la nicotine.

#### **4.1.3.2. Les effets « SRAA-like ».**

La nicotine présente un effet stimulateur notable du Système rénine-angiotensine-aldostérone(SRAA) par stimulation  $\beta_1$  adrénergique. La nicotine augmente le niveau de l'enzyme de conversion de l'angiotensine plasmatique ACE, augmente la synthèse de rénine et favorise la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II(63). La nicotine inhibe conjointement la fonction de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ACE2. In vivo, la nicotine stimule la libération d'aldostérone (64) et favorise la réabsorption hydrosodée rénale. La nicotine n'a aucun effet direct connu sur la synthèse des bradykinines. La CE nicotinique n'a pas démontré d'effet sur ACE2 à date d'écriture. Fumer une CC provoque une up-regulation du récepteur ACE2 et ce qui n'est pas le cas pour la CE(49).

#### **4.1.3.3. Les effets musculaires.**

Les effets musculaires découlent de travaux menés sur le neuromédiateur Ach. Les récepteurs nAChR régulent physiologiquement l'apport en calcium cellulaire ce qui induit également des effets musculaires.

##### **4.1.3.3.1. Muscles Striés.**

L'Ach à faible dose favorise la transmission neuromusculaire. La nicotine en temps qu'agoniste cholinergique induit une contraction des muscles

squelettiques striés par action sur les récepteurs nicotiques au niveau de la plaque motrice.

#### **4.1.3.3.2. Muscles Lisses.**

La nicotine présenterait des effets  $\alpha 1$  agoniste et  $\beta$  agoniste induisent un relâchement des fibres musculaires lisses. Au niveau vésical, la nicotine induirait une contraction des sphincters striés, un relâchement du muscle détrusor et s'opposerait à la miction mais cet effet est inconstant.

#### **4.1.3.4. Les effets digestifs.**

La nicotine est globalement un accélérateur des contractions péristaltiques au niveau du transit intestinal par stimulation  $\alpha$ . La nicotine augmenterait la contraction de l'iléon, le réflexe médullaire et l'activation du nerf vague X. Les effets principaux comprennent une augmentation de la production d'acide gastrique au niveau des cellules pariétales dans l'estomac, une augmentation de la sécrétion pancréatique ce qui augmente le risque d'ulcères. Lors du sevrage tabagique, la vidange gastrique et le tonus gastrique sont diminués ce qui augmente la probabilité de reflux gastro-œsophagien suite à l'apport en nicotine. Les nausées, les vomissements et la constipation sont également des effets secondaires retrouvés lors de l'arrêt de consommation des CC.

#### **4.1.3.5. Les effets glycémiques.**

La nicotine a un effet indirect  $\alpha 2$  antagoniste et  $\beta$  agoniste en diminuant la prise de poids par la synthèse de leptine et l'induction de la lipolyse en libérant les acides gras libres et du glycérol sanguin. La nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiques présent localement au niveau du tissu adipeux(65). L'activation conjointe des voies de synthèse des catécholamines, du cortisol et des facteurs de croissance antagonisent la sécrétion de l'insuline et conduit à un état hyperglycémique prolongé avec le relargage hépatique de glucose sanguin. La nicotine est recherchée

pour son effet « coupe-faim » par le biais de ce mécanisme. L'exposition prolongée à la nicotine de la CC contribue à augmenter l'insulinorésistance qui peut être associée à l'aggravation du comorbidome cardiovasculaire déjà existant (HTA, diabète, obésité)(62). La CE nicotinique aurait des effets métaboliques comparables à ceux de la CC en intervenant sur le contrôle glycémique.

#### 4.1.3.6. Les effets centraux.

##### 4.1.3.6.1. Système nerveux central.

La nicotine comme l'Ach possède une double composante au niveau des fibres afférentes pré-ganglionnaires sympathomimétiques et parasympathiques. La réponse effectrice est obtenue en fonction de l'organe cible ou du neurone ganglionnaire et induit une réponse globale sur les deux systèmes : sympathique et/ou parasympathique (*Figure 15*).

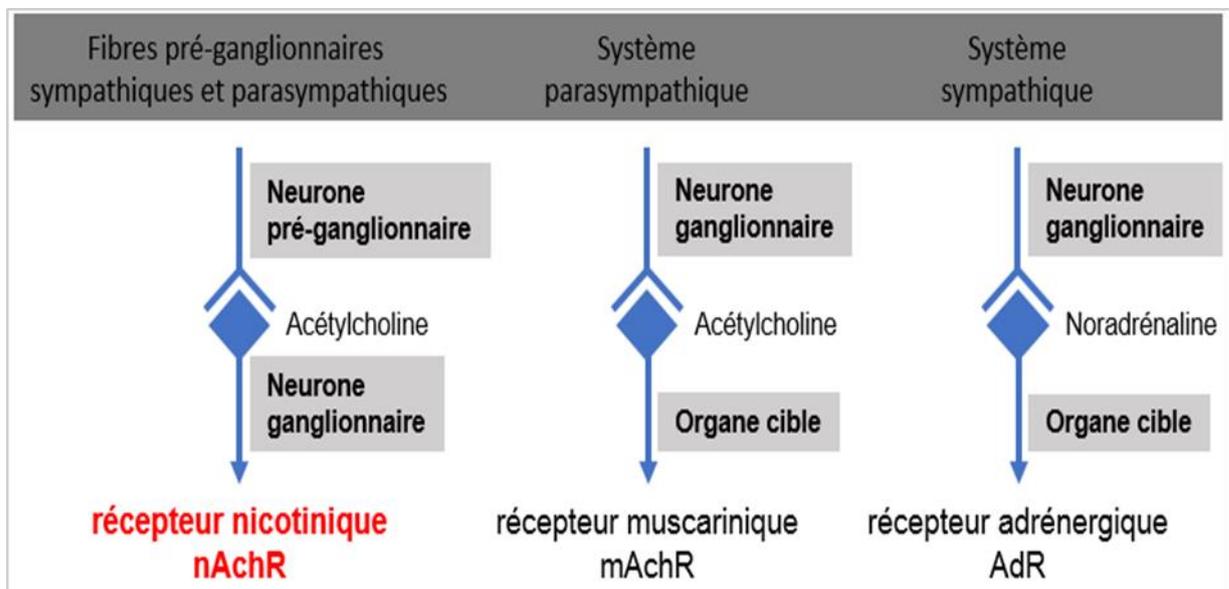


Figure 15 : Principaux neurotransmetteurs impactés par l'apport en nicotine.

Les principales classes de médicaments agissent soit directement au niveau du récepteur situé sur le site effecteur par compétition agoniste (nicotine) ou antagoniste (curare) ou soit indirectement au niveau de la fente synaptique en inhibant la recapture du neurotransmetteur en agissant sur les cholinestérases (*Tableau 2*).

*Tableau 2 : Principales classes de médicaments modulant le récepteur nicotinique nAChR.*

nAChR	
NICOTINE	
Agoniste = cholinomimétique	Antagoniste = anticholinergique
Parasympathomimétique Direct  Nicotine <i>(hors métabolites d'effet négligeable)</i>	Ganglioplégiques <i>(non utilisables en clinique)</i>  Curares
<i>Syndrome cholinergique*</i> <i>Peut aggraver ou potentialiser :</i> <i>Syndrome Adrénergique et/ou</i> <i>Syndrome dopaminergique</i>	<i>Syndrome anticholinergique**</i>

*\*/\*\* cf Tableau 1*

Au niveau du système nerveux central (SNC), la nicotine se comporte comme un neurotransmetteur exogène avec un effet stimulateur sur un grand nombre de voies de neurotransmission en plus de la transmission cholinergique. La nicotine faciliterait indirectement la libération présynaptique de la dopamine, du glutamate, de la sérotonine et d'acide Y-aminobutyrique (GABA)(66) ce qui produit des effets au niveau du plaisir, du bien-être et des émotions.

La nicotine a une action neuroendocrine induite par une stimulation centrale positive. La nicotine a une action positive sur l'axe HHS ou « cortisol-like » en réponse à un stress avec la synthèse hormonale du CRF, d'ACTH et de cortisol qui font partie du mécanisme propre de l'addiction, de prolactine par action D2 antagoniste dopaminergique, de

somatotropine et sur la synthèse des  $\beta$ -endorphines. La nicotine contenue dans la fumée de CC a également une action anti-oestrogénique par action inhibitrice sur l'activité de l'aromatase qui convertie les hormones androgènes en œstrogènes.

#### **4.1.3.6.2. Systeme nerveux périphérique.**

Au niveau périphérique(SNP), la nicotine active le système neuro-végétatif. La nicotine stimule ou bloque à fortes doses les récepteurs cholinergiques nicotiques situés au niveau des ganglions autonomes sympathique et parasympathique. Lorsque l'activation ganglionnaire sympathique est supérieure à l'activité parasympathique, l'arrêt brutal induit une réponse parasympathomimétique compensatoire. A l'inverse, une activation ganglionnaire parasympathique supérieure à l'activité sympathique induit une réponse sympathomimétique(67). (Tableau 3)

*Tableau 3 : Résumé des effets ganglionnaires au niveau du SNP/ SNA de la nicotine.*

	Répétition de dose	Doses faibles	Doses élevées
Effet ganglionnaire (SNA/SNP)	Activation des ganglions sympathiques > ganglions parasympathiques	Activation ganglions sympathiques Inhibition des ganglions parasympathiques	Inhibition ganglions sympathiques Activation ganglions parasympathiques
Effet tensionnel (artériel et veineux)	Hypotension<Hypertension	Hypertension	Hypotension
Arrêt	Effet parasympathomimétique Vasodilatation	Effet sympathomimétique Vasoconstriction	Effet sympathomimétique Vasoconstriction

#### 4.1.3.7. Les effets au niveau métabolisme osseux.

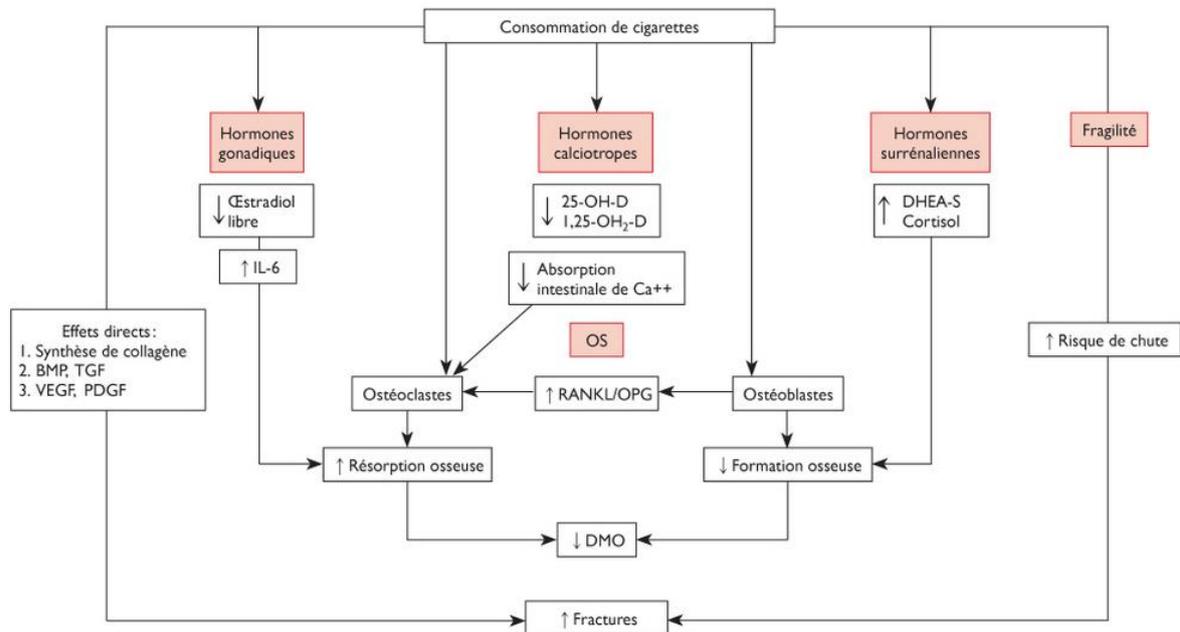


Figure 16 : Nicotine et ses implications au niveau du métabolisme osseux d'après Duthon et al. (68).

Pour un fumeur qui tire des doses de nicotine d'une CC conséquentes et répétées, la nicotine contribuerait à un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique par le biais d'états brefs ischémiques transitoires et la perturbation de la diffusion du second messager  $Ca^{2+}$ . La nicotine inhiberait la prolifération des ostéoblastes, diminuerait la formation osseuse et altérerait l'endocytose et la phagocytose et l'immunité innée(4) au profil de la persistance d'un phénotype hautement inflammatoire. Ces effets sont amplifiés par les hormones surrénaliennes comme le cortisol et l'inhibition de la synthèse des hormones gonadiques comme l'œstradiol. La prise de nicotine accentuerait au final le risque de fracture avec ses effets osseux indirects inhibiteurs sur la synthèse de collagène, les facteurs BMP, TGF et VEGF et PDGF(68). De tels effets n'ont pas été vérifiés sur la CE nicotinique(Figure 16).

#### **4.1.3.8. Bilan des effets de la nicotine.**

La nicotine contenue dans les CC aurait des effets potentialisés par le stress oxydatif et contribuerait au déclenchement du processus inflammatoire. Certains effets décrits au niveau de l'inflammation sont contradictoires. La nicotine induirait une réponse antagoniste au long terme conduisant à des « effets anti-inflammatoires dits protecteurs » à la fois profibrotique, immunomodulateur et antalgique d'autant plus marqués si le patient présente en antécédent une pathologie inflammatoire (colite, sarcoïdose...). Les effets sur l'induction de la phagocytose cellulaire, les processus de réparation tissulaire et la modulation du système immunitaire sont peu connus et nécessiteraient l'activation de la voie cholinergique anti-inflammatoire.

Un résumé des effets cliniques reconnus basés sur les travaux de la CC sont listés (*Tableau 4*).

*Tableau 4 : Effets cliniques connus de la nicotine chez l'homme.*

Effets généraux de la nicotine
La nicotine augmente à court terme :
<ul style="list-style-type: none"><li>• La Fonction cardiaque</li><li>• La Pression artérielle</li><li>• Le Débit et contraction cardiaque</li><li>• La Vasoconstriction artérielle et chute de la température corporelle</li><li>• La Myorelaxation au niveau du muscle lisse.</li><li>• La Contraction des muscles striés.</li></ul>
La nicotine augmente au moyen-long terme :
<ul style="list-style-type: none"><li>• La Synthèse et la libération de l'Hormone Antidiurétique ou Vasopressine par activation du SRAA</li><li>• Le Stress oxydatif</li><li>• Le Processus inflammatoire</li><li>• Vasodilatation et augmentation de la température corporelle</li><li>• La Synthèse de leptine dans les adipocytes par induction de la lipolyse</li><li>• La Glycémie par augmentation de la glycogénolyse</li><li>• L'insulinorésistance</li><li>• La résorption osseuse</li><li>• Le Reflux gastro-œsophagien</li></ul>

La nicotine diminue :

- Le Tonus gastrique et ralentit la vidange gastrique
- La Phagocytose cellulaire
- La Prolifération des ostéoblastes

#### Effets centraux de la nicotine

La nicotine augmente :

- La Synthèse d'ACTH, de cortisol sur l'HHS
- La Synthèse de d'adrénaline, de noradrénaline, de dopamine, de glutamate, de sérotonine, d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique
- La Synthèse de prolactine, de  $\beta$ -endorphines

La nicotine diminue :

- La synthèse des œstrogènes

#### Autres Effets

La nicotine aurait un effet immunomodulateur et antalgique inconstant par action sur les récepteurs nicotiques, les cellules de l'immunité, le nerf vague et la voie cholinergique anti-inflammatoire.

### **4.1.4. Pharmacocinétique.**

#### **4.1.4.1. Absorption.**

L'absorption de la nicotine est pH-dépendante et la nicotine est une base faible ( $pK_A : 7.9$ ). En milieu acide, la nicotine ionisée ne passe pas les membranes biologiques. En milieu alcalin comme le pH salivaire, compris entre 6.5 et 7.4, la nicotine libre non ionisée de 4 à 30 % traverse facilement les membranes. L'épithélium buccal et nasal très innervé permet à l'absorption de la nicotine en évitant l'effet de premier passage hépatique. La nicotine déglutie est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Après absorption par le système porte, la nicotine subit le métabolisme hépatique pré-systémique, de sorte que sa biodisponibilité est relativement faible de l'ordre de 30 à 40 %. C'est pourquoi il est important d'éviter le plus possible de déglutir sa salive lorsque l'on utilise une forme orale de substitution nicotinique pour ne pas la dégrader et que l'on déconseille l'absorption simultanée de boissons « acides » comme le café ou les boissons gazeuses sucrées comme le coca-cola.

Les principales substances pouvant engendrer une modification de l'absorption de la nicotine sont résumées (*Tableau 5*).

*Tableau 5 : Principales substances affectant la biodisponibilité de la nicotine.*

Substances augmentant la biodisponibilité de la nicotine	Substances diminuant la biodisponibilité de la nicotine
Menthe ( <i>menthol</i> ) par inhibition métabolique CYP2A6	Caféine (théophylline) : substrat CYP2E1
Jus de pamplemousse par inhibition CYP2A6	Acide levulinique ( <i>additif du tabac</i> (69)) : acide faible
Chocolat ( <i>Theobromine</i> ): bronchodilatateur, favorise l'inhalation	potentialisant la réactivité acido-basique
Réglisse ( <i>Glycyrrhizine</i> ) : bronchodilatateur, favorise l'inhalation	
Eaux et boissons gazeuses : alcalinisation	

Le pH de la fumée de tabac à pipe ou à cigare est plutôt alcalin, c'est pourquoi les fumeurs primaires de pipe ou de cigare (ceux n'ayant jamais fumé de cigarettes) n'ont pas besoin d'inhaler la fumée pour obtenir des nicotémies conséquentes car elle est facilement absorbée. Le pH de la fumée de tabac blond, trouvé dans la majorité des CC, est acide. Contrastant avec le tabac à pipe ou à cigare, cette fumée ne permet qu'une faible absorption buccale, même si elle est retenue plus longtemps dans la bouche. L'inhalation est donc nécessaire pour permettre à la nicotine d'être absorbée par l'énorme surface de l'épithélium alvéolaire(70).

Il est difficile de savoir précisément quelle quantité de nicotine est réellement absorbée par le fumeur. On estime entre 60 à 80% de nicotine absorbée par voie inhalée. Une CC de 1mg équivaut à 15 ng/mL de nicotémie plasmatique veineuse(56) alors qu'elle peut avoisiner les 100ng/mL en artériel. (*Figure 17*)

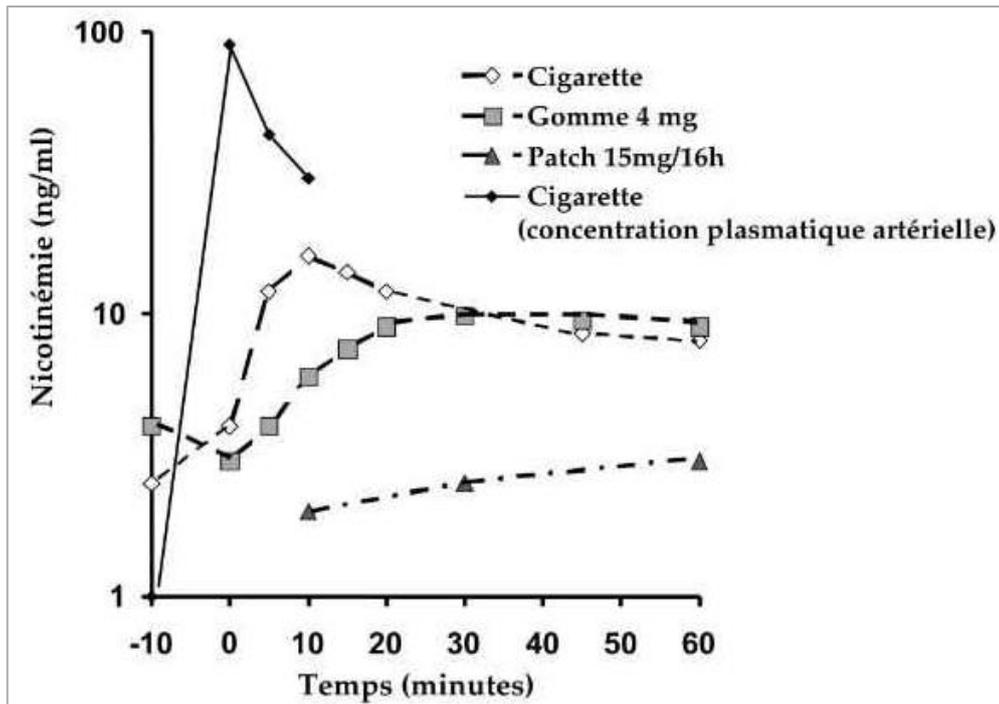


Figure 17 : Logarithme des concentrations plasmatiques artérielle après une consommation d'une cigarette et veineuse après consommation d'une cigarette ou d'un TNS (d'après Henningfield 1995).

#### **4.1.4.2. Distribution.**

5% seulement de la nicotine est lié aux protéines plasmatiques. Elle se distribue par le système veineux pulmonaire et atteint le cerveau entre 9 à 19 secondes. Son volume de distribution est estimé à 180L (2.6L/kg). L' affinité de la nicotine est la plus élevée dans le foie, les reins, la rate, les poumons, et est faible dans le tissu adipeux(56).

#### **4.1.4.3. Métabolisme.**

La nicotine est métabolisée dans le foie, les poumons et le rein. La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2h. Il dépend des cytochromes P450 2A6, 2D6 en majorité, puis en minorité des CYP450 2B6 et 2E1. Le métabolisme est supérieur chez la femme surtout enceinte par rapport à l'homme(71).

#### **4.1.4.4. Elimination.**

L'élimination de la nicotine et ses métabolites est urinaire. Les métabolites primaires de la nicotine sont la cotinine et le N'-oxyde de nicotine. La cotinine est le produit d'une oxydation hépatique par des cytochromes P450. Elle est ensuite elle-même métabolisée, sauf pour environ 13 % qui sont excrétés inchangés dans l'urine et la salive. La trans-3'-hydroxycotinine est le métabolite majeur de la cotinine. Le N-oxyde de cotinine et la 5'-hydroxycotinine ont aussi été identifiés dans l'urine humaine. La demi-vie de la cotinine étant plus longue (environ 16 heures), elle est souvent utilisée comme marqueur biologique de la consommation de nicotine, en particulier pour vérifier l'abstinence tabagique d'un fumeur sevré ou pour ajuster le traitement de substitution nicotinique. La trans-3'-hydroxycotinine, dont la concentration urinaire est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la cotinine, pourrait aussi être un marqueur de choix. L'effet des métabolites autres que la nicotine est cliniquement négligeable (Figure 18).

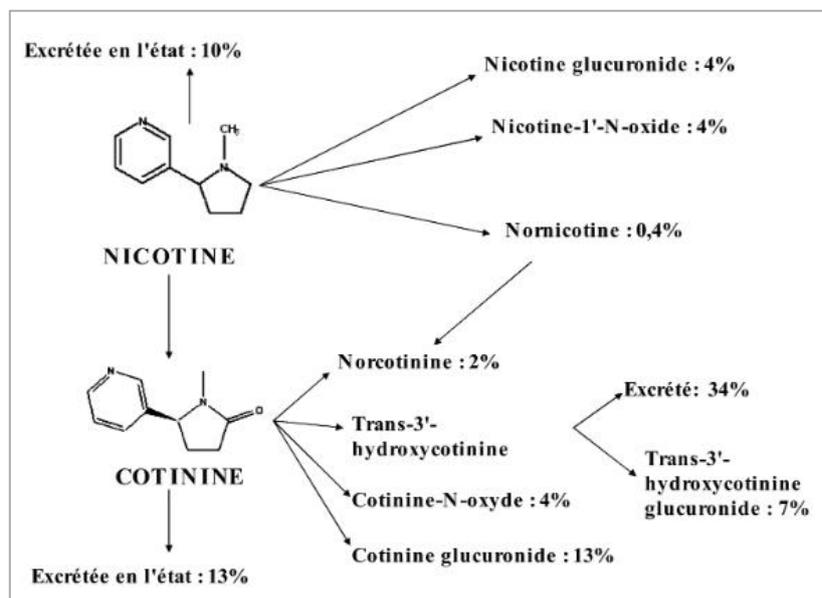


Figure 18 : Métabolisme de la nicotine et élimination urinaire de ses principaux métabolites (d'après Vainio et Tuominen, 2001)

La clairance de la nicotine est plus élevée chez l'homme que chez la femme 60% et 140 % pour la cotinine(71).

#### **4.1.5.Mécanismes de dépendance nicotinique.**

L'addiction à la nicotine est une pathologie à composante neuropsychiatrique reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avant 1964(72). Actuellement, il s'agit d'une toxicomanie comprenant une somme de plusieurs dépendances retrouvée chez certains usagers de CE nicotinique.

La dépendance physique est définie comme un besoin irréprensible ou « craving », fréquent et répétitif de consommer la substance et la recherche intempestive des moyens de s'en procurer.

La dépendance comportementale est dépendante du sujet tabagique et concerne la prise en main de la CC voire de la CE, l'environnement ou l'entourage du fumeur propice au lâcher prise, les moments et les sensations de fume habituelles du fumeur (nombre et durée des bouffées, intensité du tirage).

La dépendance psychologique est plus complexe à définir. Elle dépend des récepteurs cholinergiques nicotiniques présents sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et sur leurs terminaisons dans le noyau accumbens. Les interconnexions neuronales majoritairement « dopamino-dépendantes » jouent un rôle déterminant dans l'installation permanente de l'addiction. Lorsque le fumeur tire sur une CC, les modulations de libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par la nicotine conduisent au maintien du comportement d'auto-administration en contribuant à la fois au renforcement positif de la nicotine inhalée dans la fumée de tabac et à l'évitement du renforcement négatif (anhédonie ou dysphorie) induit par l'abstinence(70).

La nicotine est une substance neurotrope provoquant une neuroadaptation du sujet tabagique qui définit son action neuropsychopharmacologique et l'existence d'une symptomatologie spécifique du sevrage à l'arrêt de la consommation de la substance. La nicotine est une substance addictive et psychoactive.

#### **4.1.6. Tolérance nicotinique et définition clinique du seuil de nicotine.**

Le seuil de nicotine est défini de manière empirique par la tolérance dose dépendante à la substance et la nécessiter d'augmenter les doses pour arriver au même effet et découle de la dépendance physique à la substance. La tolérance pharmacocinétique nicotinique implique une induction enzymatique (métabolique) qui résulte en une diminution de l'effet pharmacologique après répétition des doses. Ce phénomène de tolérance marque la chronicité de l'addiction dans le temps est corrélé à une désensibilisation des récepteurs nicotiques lors de la fixation sur site de la nicotine. Chez le rat, le nombre de récepteurs nicotiques augmente lors d'une exposition chronique à la nicotine. Un phénomène de « up-regulation » de ces récepteurs peut être délétère car il contribuerait au maintien de la dépendance(70).

Lors de l'absence de la nicotine, les effets du sevrage surviennent rapidement après quelques jours généralement sous 7 jours. Pendant cette période critique lors de l'initiation de l'arrêt du tabagisme, les premiers effets de manque sont la résultante d'une atteinte centrale par combinaison d'une action frénatrice sur la voie dopaminergique, et accélératrice sur les voies sérotoninergique et adrénnergique. Le syndrome de manque de nicotine comprend plusieurs symptômes parmi : l'anxiété, l'irritabilité, les difficultés de concentration, l'augmentation de l'appétit, le sommeil agité, la dépression, la prise de poids, la constipation, le retour du goût et de l'odorat. Le surdosage nicotinique est plus rare et se manifeste par une brûlure au niveau de la gorge, une sensation « d'avoir

une cigarette en bouche » et une irritation des muqueuses lors de l'emploi des substituts nicotiques.

## **4.2. Les récepteurs nicotiques nAChRs.**

Le gros point commun entre la CC et la CE reste l'exposition à la substance la plus connue, la nicotine. Je présenterai par la suite une synthèse des principaux récepteurs nicotiques (nAChRs) impliqués dans le tabagisme. Les récepteurs mAChRs ne seront pas abordés.

### **4.2.1. Nicotine et principe d'allostérie.**

La nicotine se lie sur son récepteur nAChR qui est un récepteur canal ionique perméable à 3 types de courants ioniques  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2++}$  et  $\text{K}^+$ (73). La nicotine agit au niveau du site de fixation de son ligand endogène l'acétylcholine (ACh) et agit en tant qu'agoniste exogène au niveau du système nerveux central et périphérique. Il existe aussi des antagonistes compétitifs entrant en compétition sur le même site de liaison ( $\alpha$ -bungarotoxine par exemple) et non compétitifs lorsque le site est différent de l'agoniste. Il existe enfin les modulateurs allostériques qui « boostent » positivement l'effet de l'agoniste naturel. La fixation de la nicotine sur son récepteur nAChR est régie selon le modèle de l'allostérie de Monod-Wyman Changeux(74).

Ce modèle décrit le récepteur nAChR sous 3 états : « l'état de repos » où le canal est fermé, « l'état activé » où le canal est ouvert et « l'état désensibilisé » où le canal est fermé malgré la présence d'agoniste. (Figure 19)

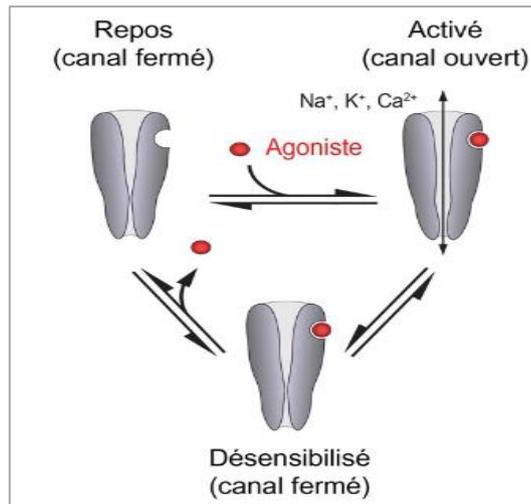


Figure 19 : Transitions allostériques des récepteurs nAChRs d'après Taly et al(2009).(75)

L'exposition prolongée à la nicotine notamment par tabagisme qu'il soit actif ou passif entraîne une activation et une désensibilisation des récepteurs nAChR dans un état désensibilisé plus durable que l'ACh qui les maintiennent en surface sans possibilité d'activation(73). Ce cycle dit de « up-regulation / désensibilisation » des nAChR pourrait ainsi jouer un rôle clé dans la régulation de la consommation de nicotine chez un fumeur régulier et dans l'entretien de la dépendance au long terme. Seules certaines sous-unités  $\alpha 4$ ,  $\alpha 6$ ,  $\beta 2$  et  $\beta 3$  peuvent être up-régulées(76). Il a en outre été démontré que la surexpression des nAChR $\beta 2$  chez certains fumeurs peut se maintenir jusqu'à 3 mois après l'arrêt du tabac.

#### 4.2.2.Répartition et stoechiométrie des récepteurs nicotiques.

Le récepteur nAChR est formée de 5 sous-unités formant un pore membranaire. L'activité agoniste est préférentiellement localisée sur la sous-unité  $\alpha$ . Il existe plusieurs types de récepteurs nAChR : les nAChRs homopentamériques si les sous-unités sont identiques ( $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$ ,  $\alpha 9$ ) avec désensibilisation rapide ou hétéropentamériques si les sous unités sont différentes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) avec désensibilisation plus lente ( $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$  par exemple). Chez l'homme et les vertébrés en général, il existe 17 sous-unités ( $\alpha 1$ - $\alpha 10$ ,  $\beta 1$ - $\beta 4$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ) dont 5 au niveau musculaire ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ) et

12 au niveau neuronal ( $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ,  $\beta 2$ - $\beta 4$ )(77). Le nombre de sites de liaisons dépend de la structure du récepteur en fonction du nombre de sous-unités  $\alpha$  de 2 pour les hétéropentamères à 5 sous-unités  $\alpha$  pour les homopentamères. La stoechiométrie des récepteurs musculaires est d'ordre  $(\alpha 1)_2\beta 1\gamma\delta$  chez le fœtus en comparaison de la stoechiométrie  $(\alpha 1)_2\beta 1\varepsilon\delta$  chez les adultes(78). La stoechiométrie des récepteurs hétéromériques neuronaux est de type  $\alpha(x)2\beta(y)3$  ou  $\alpha(x)3\beta(y)2$  avec une prédominance historique pour la première configuration. La répartition des sous-unités des récepteurs nicotiques est répartie en 4 sous-familles. Le récepteur  $\alpha 6$  n'a été que peu étudié et appartiendrait à la sous-famille III i (59). (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des sous-unités des récepteurs nicotiques d'après Youssef et al(2020).

Type	Neuronal-type					Muscle-type
Subfamily	I	II	III			IV
			i	ii	iii	
Subunit	$\alpha 9$	$\alpha 7$	$\alpha 2$	$\beta 2$	$\beta 3$	$\alpha 1$
	$\alpha 10$	$\alpha 8$	$\alpha 3$	$\beta 4$	$\alpha 5$	$\beta 1$
			$\alpha 4$			$\delta$
						$\gamma$
						$\varepsilon$

La distribution des nAChRs est très hétérogène au sein des organes et il existe des variations intra et inter-individuelles qui leur confère différentes fonctions physiologiques. L'addiction nicotinique dépend surtout des récepteurs  $\alpha 4\beta 2$  et les effets cardiovasculaires induits par la nicotine dépendent de la libération des catécholamines issues de l'activation des récepteurs  $\alpha 3\beta 4$ (79). Une étude a montré que l'éthanol est un modulateur allostérique potentialisant les effets des récepteur  $\alpha 6$  ce qui suggère une implication de ces récepteurs dans la dépendance alcoolique et la voie de la récompense(80).

### **4.2.3.Principaux nAChRs impliqués dans l'addiction.**

L'activation de ces récepteurs nAChRs n'ont pas tous une implication clinique. Le récepteur hétéropentamérique  $\alpha 4\beta 2$  et le récepteur homopentamérique  $\alpha 7$  majoritairement exprimés dans le SNC seront abordés.

#### **4.2.3.1.Le récepteur $\alpha 4\beta 2$ nAChR.**

L'hétérorécepteur  $\alpha 4\beta 2$  est présent de manière ubiquitaire dans le cortex, l'hippocampe, le thalamus, avec une prédominance pour l'aire tegmentaire ventrale et les neurones dopaminergiques mais également gabaergiques, glutamatergiques et cholinergiques(76),(81). Le récepteur  $\alpha 4 \beta 2$  de stoechiométrie  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  a une grande sensibilité à la nicotine et une perméabilité calcique faible. A l'inverse, les récepteurs  $\alpha 4 \beta 2$  de stoechiométrie  $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$  ont une faible sensibilité à la nicotine et une perméabilité calcique forte. Les premières concentrations en nicotine inhalée impliquent nécessairement l'activation des  $\alpha 4\beta 2$  qui ont un rôle prédominant dans la transmission neuronale, l'attention, l'apprentissage et la mémorisation. Il sont aussi impliqués dans le sevrage tabagique pour prévenir le syndrome de manque de nicotine et réduire les phases de craving(81). Seuls la bupropion et la varenicline ciblant ce récepteur  $\alpha 4\beta 2$  ont des indications officielles dans le sevrage tabagique.

#### 4.2.3.2. Le récepteur $\alpha 7$ nAChR.

L'homorécepteur  $\alpha 7$  nAChR est exprimé de façon diffuse dans les neurones du SNC. Chez le rat, il est situé au niveau du cortex, de l'hippocampe, du noyau supra-optique, de l'amygdale, du bulbe olfactif et de l'hypothalamus (82). L' $\alpha 7$  nAChR présente une forte conductance ionique, une importante perméabilité calcique comparée à leur perméabilité sodique, une désensibilisation rapide et une faible sensibilité à la nicotine(75). L' $\alpha 7$  nAChR est aussi retrouvé dans les cellules non neuronales endothéliales, gliales, immunitaires et retrouvées au niveau des cellules ciliées et basales de l'épithélium respiratoire (59)(Figure 20).

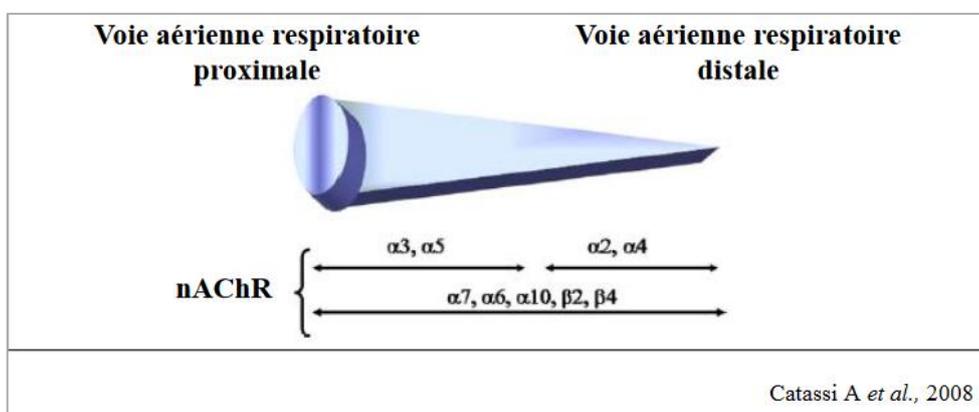


Figure 20: Distribution des sous-unités nicotiques dans les voies respiratoires.(83)

#### 4.2.3.3. Implication des nAChRS dans les pathologies respiratoires.

Les voies respiratoires impliquent l'interaction de nombreux nAChRs :  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 10$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 4$ . Les récepteurs  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ,  $\alpha 10$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 4$  sont retrouvés dans l'épithélium trachéal dans une étude chez la souris(84). L'effet pathologique induit par la nicotine est dû à l'activation et à la désensibilisation des nAChRs hétéropentamériques, un mécanisme potentiellement impliqué dans la desquamation des cellules épithéliales respiratoires dans la bronchite chronique chez les fumeurs via la modulation des facteurs de croissance(83). L'effet est moins remarquable chez les nAChRs homopentamériques comme le  $\alpha 7$  nAChR qui auraient aussi un rôle dans le contrôle de l'inflammation et de la réponse

immunitaire via la stimulation du nerf vague et la voie cholinergique anti-inflammatoire non neuronale(85).

D'après des travaux de recherche précédents, la prolifération des cellules respiratoires normales est régulée négativement par le  $\alpha 7$  nAChR, dépend partiellement de l'activité fonctionnelle des nAChRs  $\alpha 5\beta 2$ , et est régulé différemment selon la concentration de nicotine : à de faibles concentrations, la nicotine inhibe la prolifération et à de fortes concentrations elle stimule la prolifération des cellules bronchiques normales(83).

#### **4.2.4. Mutation et répartition variable du récepteur nicotinique.**

Elle dépend de l'expression de gènes CHRNA et/ou CHRNB en fonction du type de sous-unités exprimées. Les variants des nAChRs  $\alpha 3\alpha 5\beta 4$  sont associés à la dépendance tabagique et au développement du cancer du poumon via des mécanismes impliquant une expression génique aberrante et une altération de la fonction du récepteur. Les gènes codant pour les sous-unités  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$  et  $\beta 4$  des nAChRs est fortement lié à la dépendance tabagique chez les fumeurs et à l'incidence des broncho-pneumopathies chroniques obstructives et des cancers broncho-pulmonaires(86).

## 5. Études expérimentales sur la cigarette électronique.

La pharmacocinétique de la nicotine après le vapotage est très proche de celle de la CC d'après une étude *in vivo* chez le porc. Le pic d'absorption veineux et artériel de nicotine intervient à 2 minutes puis une phase plateau est constatée entre 60 à 80 minutes. En comparaison, la cinétique des patchs et gommes des nicotine est plus lente environ 30 minutes(87) (Figure 21).

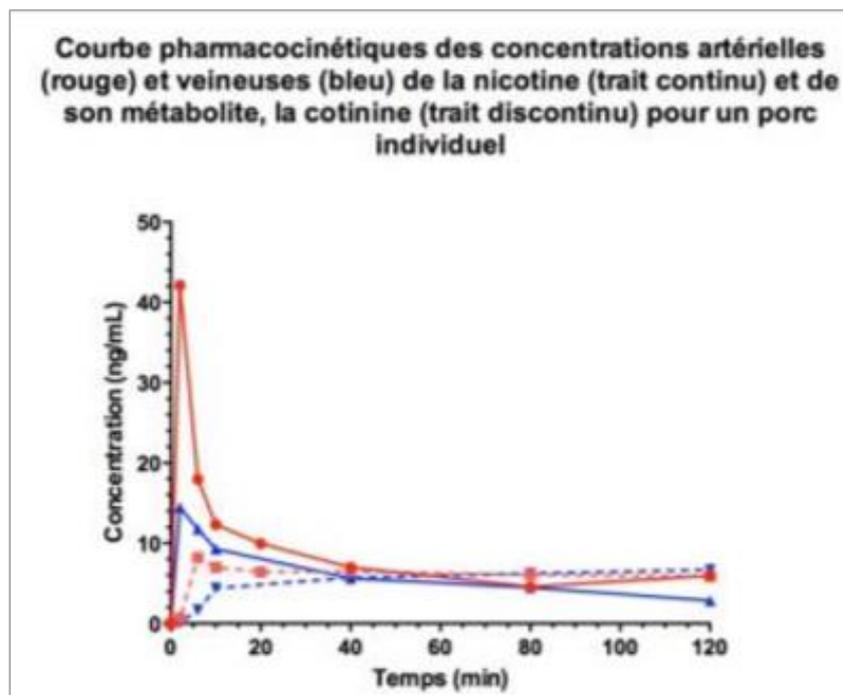


Figure 21 : Pharmacocinétique comparative de la nicotine et la cotinine après le vapotage selon un modèle *in vivo* de porc d'après Hengen et Roux et al(87).

Selon l'avis du CRIVAPE, la prise en charge d'un fumeur pour le sevrage nicotinique pourrait passer par la cigarette électronique et devra comprendre un certain nombre de critères en fonction du profil type du fumeur (taux nicotine, préférences de goûts, attrait pour le modèle). Elle doit nécessairement tenir compte de normes. D'après l'ISO smoking, les critères à prendre en compte sont : la durée en seconde(s) de la bouffée, la quantité en mL inhalée de la bouffée et la quantité de nicotine en  $\mu\text{g} / \text{mL}$  de chaque bouffée(32).

Dans une optique de sevrage tabagique avec la CE, il faudrait passer à 1 bouffée toutes les 5min réparties tout au long de la journée. Il faut être bien substitué en nicotine au départ et ne pas favoriser l'apparition de pics de nicotine de manière durable ce qui prolonge la durée du sevrage et pourrait entraîner une accoutumance au produit. Ce qui rend la pratique de la CE périlleuse en particulier pour les utilisateurs novices. L'expérience de certains utilisateurs de CE leur permet de mimer au plus près la cinétique de la CC au risque d'entraîner une dépendance(32). C'est sur ce comportement que les professionnels de santé en lien avec le sevrage tabagique doivent apporter un accompagnement.

Les CE de nouvelle génération seraient plus efficaces pour délivrer de la nicotine et se rapprocheraient en termes de cinétique plus de la CC. A l'instar du nyctémère insulinique (*exemple du schéma basal-bolus*), il s'agira de reproduire un nyctémère nicotinique le plus fidèle possible et l'adapter à chaque profil de patient. Une étude de Konstantinos et al. a été conduite avec des e-liquides contenant 18 mg/mL de nicotine soit proche des normes européennes et françaises de 20mg/mL. Il faudrait selon les résultats constatés des e-liquides dosés en nicotine entre 4 fois pour une 1G et 3 fois pour une CE de nouvelle génération pour atteindre des taux de nicotine plasmatique proche de la CC soit un e-liquide dosé à environ 50mg/mL après 5 minutes d'utilisation(88)(*Figure 22*).

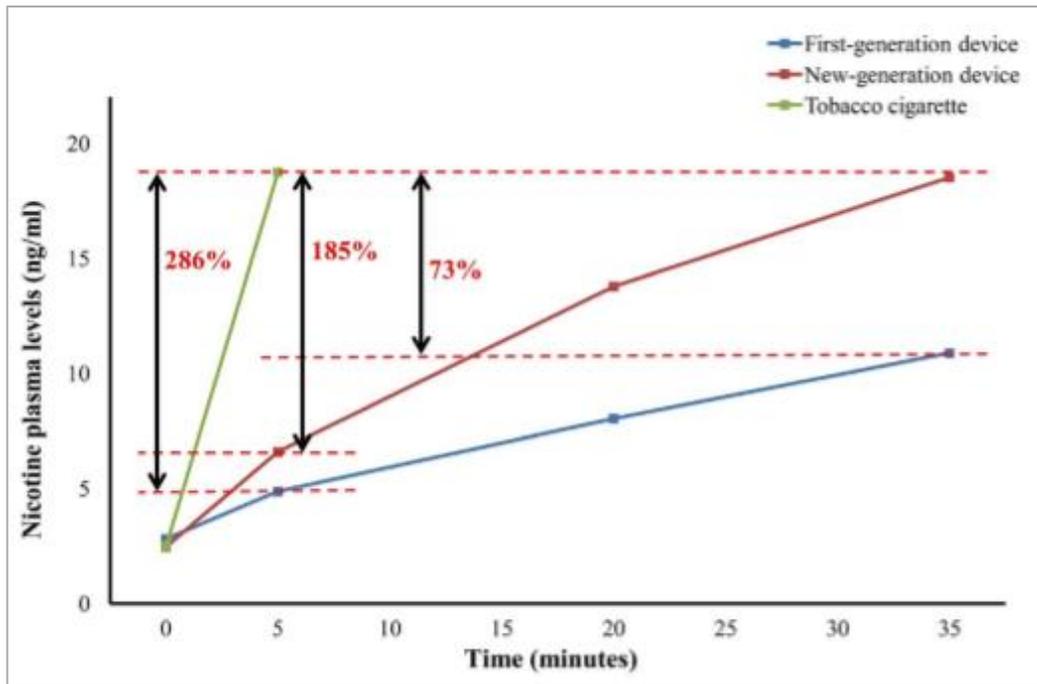


Figure 22 : Comparaison des cinétiques plasmatiques entre la CC et les CE de 1ère et nouvelle génération. D'après Konstantinos et al(88).

## 5.1.Applications cliniques.

### 5.1.1.Une équivalence entre le taux de nicotine inhalé dans les CE et la quantité de nicotine des TNS ?

1mg de nicotine correspond à 1 CC fumée environ. Cette valeur peut doubler ou tripler si on fume du tabac roulé ou cigares (soit 2mg ou 3mg) ou si l'on y associe des substances illicites (cannabis...). Il n'existe aucun consensus sur cette équivalence au niveau des CE actuellement au vu de la disparité et de la variété des modèles disponibles. Le procédé d'inhalation ferait perdre 40% du taux en nicotine en e-liquide. Le taux d'assimilation par l'organisme serait estimé à 60% de la dose(89). Donc 1 mg de nicotine fumée équivaldrait environ à 1.6 mg inhalé. Une étude menée par Farsalinos et al. en 2013, considère qu'une CE contenant une cartouche de 9mg/mL libère en moyenne 0.46 mg de nicotine dans le sang après une consommation de 5 minutes équivalent cigarette conventionnelle de 1mg soit une perte approximative de 54% de nicotine par inhalation. Goniewicz et al. ont comparé 15 modèles différents de CE

et ont conclu que 15 bouffées apportaient entre 0.025 et 0.77 mg de nicotine pour une cartouche de 18mg/mL(32). Une étude en cours plus récente ECSMOKE arrive à l'estimation probable qu'un flacon de nicotine e-liquide de 12mg/mL équivaldrait à 10 mg de nicotine soit la quantité en nicotine de 10 CC(90).

### **5.1.2. Transition du sevrage tabagique vers le sevrage nicotinique.**

L'OMS dans un rapport en 2014 a rapporté que les effets de la nicotine sont bien connus et elle a prouvé son efficacité dans de nombreuses études. Son pouvoir addictogène est supérieur à l'ensemble des substances psychoactives que sont l'héroïne, l'alcool et la cocaïne. La pharmacologie de la nicotine a engendré l'apparition des TNS ou traitements de substituts nicotiniques est n'est pas jugée toxique aux doses recommandées pour le sevrage tabagique qui est une indication obéissant à la réglementation pharmaceutique. Chaque TNS est présenté sous une forme différente et il s'agit au clinicien de reproduire le plus fidèlement possible le nyctémère de son patient en fonction de son ressenti et de ses besoins en nicotine. Selon l'OMS, seul 4 % des sevrages tabagiques réussissent sans aide d'où la création d'une offre d'accompagnement du sujet tabagique(91).

Pour maximiser les chances de sevrage du tabagisme chez un patient en demande d'accompagnement, il est nécessaire de passer par l'arrêt de la consommation de cigarette qui est le message clair de santé publique véhiculé par les organismes et le ministère de la santé dans les campagnes du Mois Sans Tabac depuis 2016. Ensuite, il s'agit de proposer ou d'initier le sevrage tabagique et terminer par le sevrage nicotinique. Il faut donc procéder par étapes en fonction du profil établi du fumeur en fonction de 3 catégories :

- Fumeurs pur : consommateur exclusif de cigarettes ou d'un seul autre produit du tabac hors CE.

- Polyconsommateur ou polyaddictions : association de plusieurs produits, de cannabis et/ou d'alcool, et/ou d'une autre substance toxique illicite (héroïne, cocaïne, ecstasy...)
- "Vapofumeurs"

Les deux premières catégories bénéficient de stratégies officielles dans la prise en charge du sujet tabagique selon les recommandations validées.

La dernière catégorie de "vapo-fumeurs" plutôt dans le sens "fumeurs-vapoteurs" ou « dual-users » n'est que peu étudiée car les utilisateurs de CE ou « vapoteurs » seuls ne bénéficiant d'aucune prise en charge standardisée.

Selon l'avis recueilli du Crivape, il s'agit possiblement comme ce qui est déjà réalisé lors des entretiens de tabacologie d'estimer un certain nombre de paramètres comme la quantité inhalée par jour, le modèle de la CE utilisé, le taux de nicotine du e-liquide, les arômes afin de caractériser le profil vapoteur du patient. Il faudrait partir dans tous les cas du profil fumeur car en grande majorité des vapoteurs sont d'anciens fumeurs. Plus le fumeur est dépendant plus le dosage de nicotine du e-liquide sera important et une décroissance par palier sera à adapter en fonction du ressenti.

L'acceptation du sevrage tabagique est un défi motivé par un arrêt accompagné de la consommation de toute forme de tabac vers la transition sur un sevrage dit « nicotinique » sur lequel la CE nicotinique pourrait devenir un complément des recommandations. La durée d'un sevrage moyenne en pharmacie d'officine est très variable de 4 à 6 mois jusqu'à plusieurs années. Sur l'ensemble des sevrages réalisés, 40% concernent ou ont concerné l'usage de la CE partiel et/ou adopté (*données statistiques recueillies à la Pharmacie de la Pounche 2015-2018 à Marseille*).

## **6. Les recommandations pour la prise en charge du sujet tabagique.**

Actuellement, toutes les tentatives conduisant à la réduction voire à l'arrêt total de la prise de tabac doivent être encouragées. Il n'existe aucun plan typique pour réussir un sevrage tabagique seulement des directives en fonction de la consommation habituelle de CC. Il n'existe à ma connaissance aucun traitement spécifique efficace pour diminuer ou empêcher la survenue des rechutes de sevrage.

### **6.1. Panel élargi des professionnels de santé impliqués dans le sevrage tabagique, un objectif d'avenant ?**

Les médecins spécialisés en addictologie, les médecins généralistes, les médecins du travail, les sages-femmes, les gynécologues-obstétriciens sont sollicités en 1<sup>er</sup> recours dans la prise en charge du sujet tabagique avec droit de prescription des substituts nicotiques y compris les infirmiers, les chirurgiens-dentistes depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016(92). Ce droit est étendu au pharmacien spécialisé en tabacologie dès lors qu'il s'agit d'actes de dépistage et de conseil d'aide à l'arrêt. L'accompagnement et le suivi du patient fait aussi partie des nouveaux rôles du pharmacien d'officine. Les URPS Pharmaciens, les ARS, les CRES, peuvent être promoteur et porteur de projets en lien avec le sevrage tabagique et l'accompagnement des patients.

Le pharmacien peut être sollicité lors de la vente de substituts nicotiques et proposer l'entrée dans un protocole de coopération associant le pharmacien et le médecin généraliste. Dans le cadre des « nouvelles compétences » non encore adoptées dans les avenants de la convention collective, il peut se former dans la spécialité « addictions-tabacologie » qui est communément retrouvée chez les médecins addictologues pour développer ses compétences dans ce domaine notamment via le DIU de Tabacologie.

## **6.2. Les traitements nicotiques de substitution en 1ere ligne.**

Les traitements nicotiques de substitution (TNS) sont utilisables dès l'âge de 15 ans. Tous équivalents en termes d'efficacité. Ils sont substituables à tout moment du sevrage après accord du médecin. L'utilisation d'un TNS contre placebo d'après une méta-analyse réalisée sur 136 études augmente de 50 à 60% les chances d'arrêt(93). L'association patch et autres substituts nicotiques augmente de 15 à 35 % les chances de réussite au sevrage tabagique est considérée comme le traitement de référence(92). Il existe des formes différentes faisant partie de l'arsenal thérapeutique validé.

### **6.2.1. Patches.**

Les patches sont assimilés à un traitement de fond avec l'apport de nicotémie « basale » en journée. Ils sont à déposer sur une peau propre, non lésée, non pileuse. Un changement de site peut être recommandé car il peut laisser une marque, il est possible de l'utiliser sous la douche, de l'enlever en cas de troubles nocturnes ou d'insomnies et de le découper. Il existe des patches de 16h et de 24h. La pose est unique et elle doit se faire à heure fixe. Il existe deux catégories de patches nicotiques : 16h et 24h. Ceux de 16h délivrent la nicotémie plasmatique comme annoncée par sur le packaging des patches. Ceux de 24h délivrent un peu moins que la nicotémie plasmatique annoncée sur le packaging (par exemple : les patches de 14mg/24h correspondent à des nicotémies autour de 7.1 à 12 ng/mL et ceux de 24mg/24h correspondent à des nicotémies autour de 10.3 à 17.7 ng/mL).

Leur pharmacocinétique est lente, le pic de nicotémie est obtenu 1 à 2 H après la pose.

La forme est contre-indiquée chez les non-fumeurs ou en cas d'hypersensibilité connue aux composants.

La concentration des patchs est maximum d'environ de 0.9mg / nicotine / h et le plateau nicotinique est obtenu dans le sang après 2-3 jours. Une baisse de nicotémie dans le sang est observée après 2H lors de l'enlèvement du patch(94).

Leur efficacité est estimée entre 20 à 40 % sur les premiers mois de sevrage.

D'après l'ANSM, il n'existe aucune bioéquivalence des patchs nicotiques et le passage d'une forme à une autre est déconseillé si le patient est déjà équilibré sous réserve de voir apparaître des symptômes du manque de nicotine tels que l'irritabilité, l'anxiété, les insomnies, la transpiration ou des symptômes de surdosage en nicotine comme les maux de tête, les nausées ou des palpitations(95).

### **6.2.2.Gommes.**

Il existe deux dosages 2 mg et 4 mg. Ils délivrent chacun la moitié du dosage soit en réalité 1 mg et 2 mg de nicotine respectivement.

La mastication doit être longue et lente contre la muqueuse de la joue pour une meilleure biodisponibilité de la nicotine. La prise à réitérer tout au long de la journée à chaque envie de fumer qui est d'environ 3 minutes.

La limite en monothérapie est fixée de 10 à 12 par jour (30 de 2 mg et 15 de 4 mg maximum), si association aux patchs limitée à 6 par jour.(94)

Leur pharmacocinétique est de 30 minutes, rapide.

La forme est contre-indiquée chez les non-fumeurs, ou en cas d'hypersensibilité connue aux composants.

### **6.2.3. Pastilles, comprimés sublinguaux, comprimés à sucer.**

Il existe les dosages 1mg, 1.5mg, 2mg, 2.5mg et 4mg. Ils délivrent la quantité de nicotine inscrite approximativement.

Les formes sont à faire fondre sous langue lentement.

Leur pharmacocinétique est comprise entre 20-30 minutes. La prise est à réitérer à chaque envie de fumer.

La limite est similaire aux gommes, en monothérapie 12 par jour (30 de 2 mg et 15 de 4 mg), si association aux patchs 6 par jour.

La forme est contre-indiquée chez les non-fumeurs, ou en cas d'hypersensibilité connue aux composants.

Précaution d'emploi : ne pas boire de solutions sucrées acides (sodas, coca-cola), ou de solutions qui réduisent l'absorption de nicotine ou contenant du bicarbonate de sodium augmentant l'absorption de nicotine au niveau de la muqueuse oropharyngée(94).

### **6.2.4. Inhalateur.**

L'inhalateur délivre 10 mg nicotine au niveau de la muqueuse buccale. Il n'y a pas d'inhalation pulmonaire. L'utilisation de la cartouche d'inhalateur doit se faire dans les 12 h. L'inhalateur mime la gestuelle de la cigarette conventionnelle et chaque cartouche dure entre 20 min et 4 fois 20 min. Chaque prise est à réitérer à chaque envie de fumer.

0.01 mg de nicotine déposée sur la muqueuse oropharyngée pour chaque bouffée de 35mL. L'inhalateur est reconnu peu efficace au niveau systémique parmi les autres formes de TNS présentées(94).

La limite est de 3 cartouches 30mg nicotine par jour, ne pas utiliser les cartouches au-delà de 12 mois.

Reference commercialisée : Nicorette inhalateur 10mg.

Une étude de Bullen et al depuis 2010, a montré que chez les utilisateurs non expérimentés, les Tmax des courbes cinétiques de la CE se rapprochent de celles de la CC mais que les concentrations Cmax se rapprochent plus de l'inhaleur(32). La CE e-voke anglaise 10 mg délivrerait approximativement plus de nicotine qu'un inhaleur et présente une limite de 5 cartouches par jour, 130 inhalations par cartouche, soit 24.7 mg de nicotine délivré soit presque l'équivalent d'un patch nicotinique(96). L'idéal pour les inhaleurs serait de réaliser deux bouffées longues par minute.

La forme est contre-indiquée chez les non-fumeurs, ou en cas d'hypersensibilité connue aux composants.

#### **6.2.5.Spray Buccal.**

Le spray buccal délivre 1mg de nicotine à chaque pulvérisation. L'application se fait contre la joue et contient 150 doses. Il est utilisé contre les fortes envies de fumer chez les fumeurs où la composante gestuelle est prépondérante. Il contient de l'éthanol et s'utilise dans les 6 mois après ouverture.

Reference commercialisée : Nicorettespray *NR* ou nicotine EG (2020).

La limite est 2 pulvérisations par prise et 4 fois par heure soit 96 par jour maximum.

La forme est contre-indiquée chez les non-fumeurs, le sujet alcoolique ou en cas d'hypersensibilité connue aux composants.

Il existe aussi le *Nicotrol NS* qui est un spray nasal délivrant 1 mg pour 2 pulvérisations avec un maximum de 8 pulvérisation par narine. La dose de 1 mg conduit à environ 5ng/mL de nicotine en 12h. Il n'est cependant pas disponible en France(97).

Les cinétiques des différents TNS de 1<sup>ère</sup> intention sont présentées(*Figure 23*).

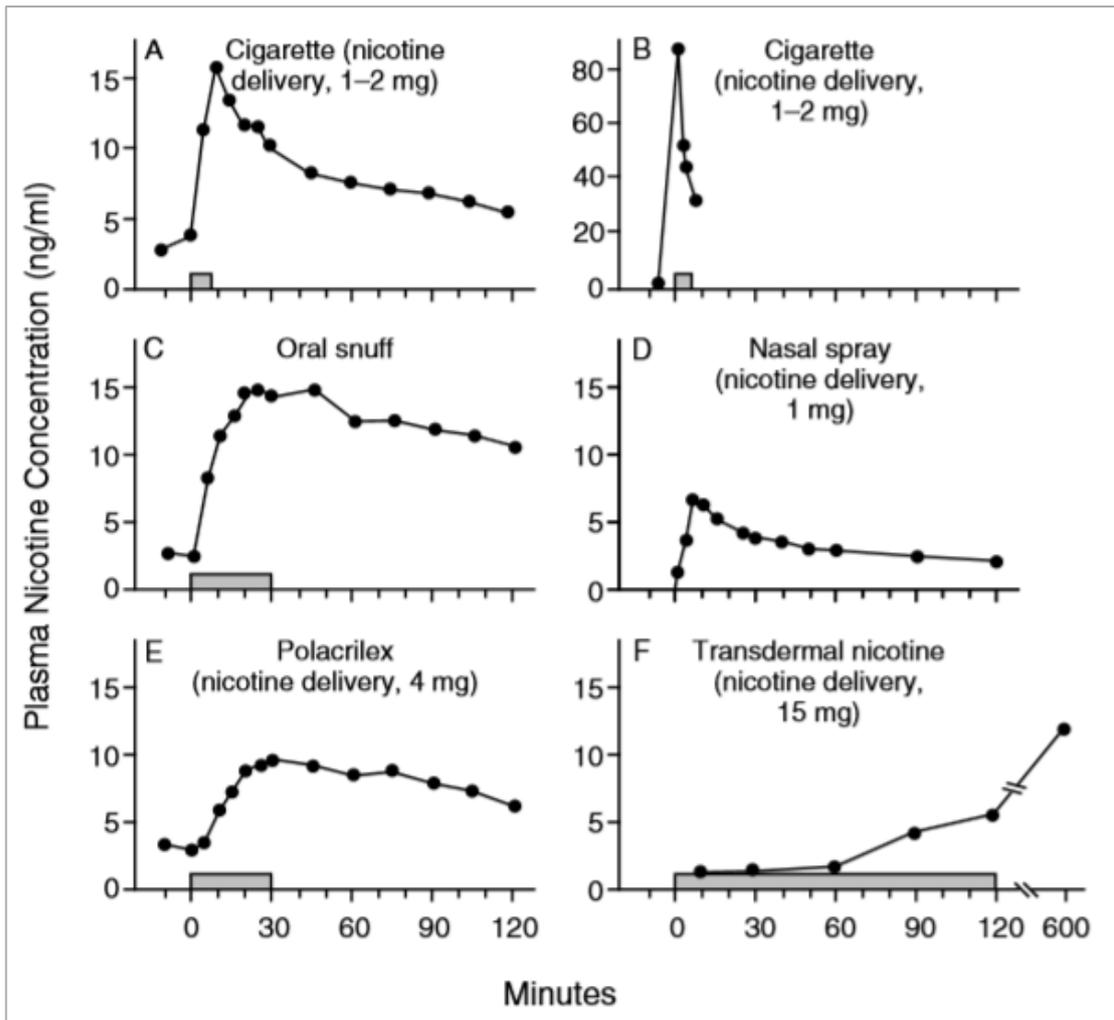
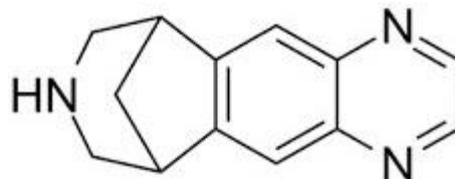


Figure 23 : Courbes cinétiques des formes TNS 1ère intention d'après Henningfield (1995) sur échantillons de sang veineux sauf B. A correspond à la CC concentration plasmatique sur échantillonnage de sang veineux, B à la CC en concentration plasmatique artérielle, C correspond à courbe du snuff produit du tabac non fumé sans nicotine, D à la courbe du spray nasal 1mg, E correspond à la forme gomme de 4mg, F la concentration plasmatique sur échantillonnage de sang veineux des patches de nicotine 15mg(94).

### 6.3. Le couple Varénicline(Champix) ou ZYBANLp(bupropion) en 2<sup>ème</sup> ligne.

#### 6.3.1. Varenicline.



C'est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$ , et  $\alpha 6/\alpha 3\beta 2\beta 3$  et agoniste  $\alpha 7$ (98). Il est aussi décrit dans la littérature un effet antagoniste partiel des récepteurs nicotiques dû à la désensibilisation prolongée par la nicotine par compétition avec la varénicline sur le site d'action(99). Il existe deux dosage 1mg et 0.5 mg. Le patient doit prévoir une date d'arrêt et commencer son traitement 8 à 14 jours avant la date choisie. En phase d'attaque, la posologie est de 0.5 mg les 3 premiers jours, 0.5 mg 2 fois par jour les 4 jours suivants. En phase d'entretien, la posologie est de 1mg 2 fois par jour jusqu'à la fin de traitement. Il est commercialisé sous le nom de spécialité *Champix* depuis 2007. Il est prescrit pour 12 semaines renouvelable 1 fois. Si la fonction rénale est altérée chez les fumeurs, le dosage passe à 0.5 mg 1 à 2 fois par jour(99).

L'absorption de la varenicline est de 3 à 4H. La demi-vie de la Varénicline est de 24h. Le plateau de saturation est atteint en 4 jours. La varenicline passe la barrière hémato-encéphalique(100). Des travaux sont nécessaires pour connaître les effets au niveau du passage placentaire ce qui ne la recommande pas actuellement chez les femmes enceintes. La varénicline n'induit pas les cytochromes P450 de manière significative et présente un profil minime d'interactions médicamenteuses(99).

Il s'agit d'un traitement de 2<sup>e</sup> intention avec le bupropion ZybanLP.

La Varénicline peut être recommandée aux patients suivants :

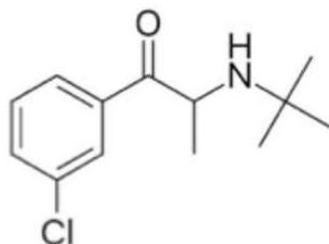
- lors de forte à très forte dépendance à la nicotine,
- si le patient préfère prendre un comprimé 2 fois par jour,
- si les substituts nicotiques sont contre-indiqués,
- lors de rechute après un sevrage à l'aide de substituts nicotiques.

Les effets indésirables sont fréquemment les nausées, insomnies, céphalées. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de

survenue d'effets neuropsychiatriques avec cette molécule en comparaison avec le placebo(101).

La Varénicline est plus efficace que le Bupropion en monothérapie pour le maintien de l'abstinence à 12 semaines d'après l'étude de Nides et al. 2008(102). La Varénicline serait plus efficace chez les métaboliseurs normaux, c'est-à-dire ceux qui dégradent plus rapidement la nicotine, en comparaison aux patchs nicotiques. A l'inverse, les métaboliseurs lents présenteraient davantage d'effets indésirables avec la Varénicline pour une efficacité de sevrage comparable aux patchs(103),(104).

### 6.3.2.Bupropion.



Il existe qu'un seul dosage disponible en forme libération prolongée ou LP à 150mg ou ZybanLP. La Bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son action est minime sur la recapture des indolamines(sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases. Il est également un antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine non compétitif  $\alpha 4\beta 2$ (105), un antagoniste non compétitif  $\alpha 3\beta 4$ , un antagoniste faible  $\alpha 7$  et un bloqueur allostérique des récepteurs sérotoninergiques (5-HT)<sub>3A</sub>(106). Il est indiqué dans la dépendance à la nicotine et le sevrage tabagique. Son action antidépressive de par son action sur les voies sérotoninergique et noradrénergique n'est pas exploitée en France.

L'absorption est rapide de 2.5 à 3H. La prise de bupropion n'est pas influencée par la prise de nourriture. Les métabolites du bupropion (hydroxybupropion, threohydrobupropion, et erythrohydrobupropion)

sont plus actifs que la molécule parent et le plateau est atteint en 5 à 8 jours. La bupropion passe la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. La bupropion est surtout un inhibiteur puissant des CYP2D6 et CYP2B6 sujet aux interactions médicamenteuses et les polymorphismes agissant au niveau de ces cytochromes(106).

La spécialité ZybanLP(bupropion) est déremboursée depuis 2017 et n'est quasiment plus prescrite depuis février 2019 pour cause d'abus. Il s'agit d'une amphétamine qui n'est pas plus efficace que la prise de nicotine et expose à de nombreux troubles neuropsychiques (dont des agressivités, des dépressions, des idées suicidaires), des réactions allergiques parfois graves (dont des angioedèmes, des syndromes de Stevens-Johnson), des crises convulsives et hypertensives, des dépendances, et des malformations cardiaques congénitales en cas d'exposition de l'enfant à naître pendant la grossesse. Elle est donc peu recommandée chez les patients psychiatriques, les hypertendus et les femmes enceintes qui seront plutôt redirigés vers les TNS de première intention(107).

Comme le Champix, le traitement s'échelonne sur 7 à 9 semaines de traitement en commençant avant la date prévue d'arrêt du tabagisme. La posologie est de 1 comprimé par jour les 6 premiers jours et 1 comprimé 2 fois par jour espacé d'au minimum 8 h. La posologie chez le sujet âgé est diminuée à 1 par jour(101).

La prise de bupropion (ZybanLP) est actuellement discutée en association à la prise d'antidépresseurs tricycliques comme la nortriptyline ou la clonidine pour pallier à ses principales contre-indications notamment en cas d'antécédents de crises convulsives, de prise de médicaments aggravants ou augmentant le risque de convulsions, d'antécédents de troubles psychiatriques diagnostiqués (troubles bipolaires, boulimie, anorexie mentale) et en cas d'insuffisances hépatiques ou de cirrhoses graves. (*Figure 24*)

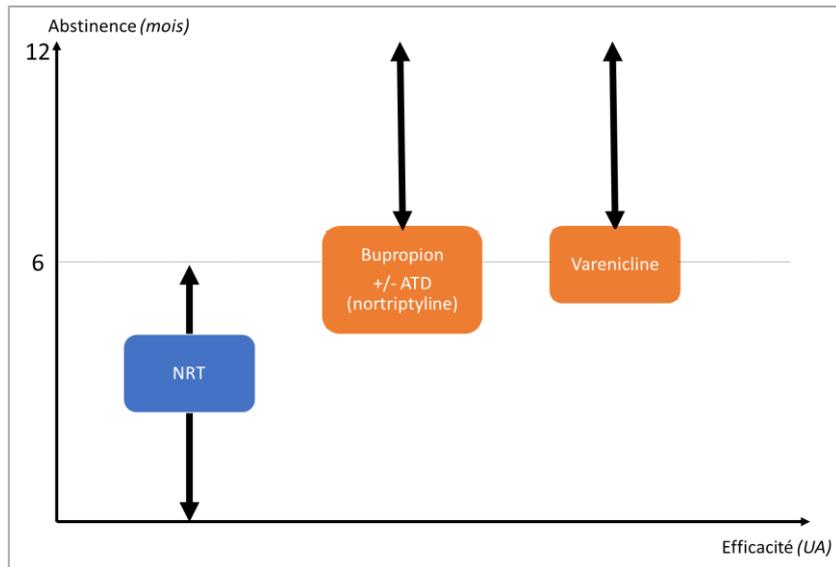


Figure 24 : Etat des lieux décisionnel en 2019 des traitements validés d'après une revue issue de « The Cochrane Library »(108).

### 6.3.3. Les associations : Varénicline, bupropion, TNS.

L'association Varénicline et Bupropion est plus efficace de 3 à 6 mois(109) mais la combinaison n'est valable que chez les fumeurs dépendants. La combinaison n'est pas valable après un an en comparaison à la Varénicline seule(110). L'efficacité de la Varénicline en monothérapie est supérieure au placebo pour l'arrêt de la consommation de tabac à 6 mois et au Bupropion pour l'arrêt de la consommation de tabac à 12 semaines. La dose de Varénicline peut être réduite pour éviter la survenue des effets secondaires neurologiques et son utilisation reste recommandée à la posologie la plus faible efficace pour un schéma de prescription de 12 semaines.

La Varénicline a montré une supériorité au patch nicotinique en association avec un TNS (nicorette gum ou inhalateur) en augmentant les chances d'arrêt en début de sevrage(111). Cependant, la Varénicline seule n'a pas montré de supériorité par rapport aux TNS et notamment aux patchs nicotiniques, ni à une combinaison de TNS après 6 mois d'après une cohorte du JAMA en 2016(111).

Une méta-analyse en 2016 rapporte que la combinaison varénicline avec un accompagnement est meilleure en terme d'efficacité qu'une association varenicline/patch, varenicline/bupropion, varenicline/autre TNS(112).

Les traitements de substitutions de deuxième intention : Varénicline et le bupropion sont cependant contre-indiqués chez les moins de 18 ans par l'absence de preuves et d'une manière générale déconseillée chez la femme enceinte et allaitante. (*Source Thériaque*)

L'association Varénicline comme traitement le plus efficace dans le sevrage tabagique et/ou la CE est actuellement discutée dans un protocole d'essai clinique ECSMOKE(90). Des études sur les interactions CE nicotinique et les nAChRs n'ont actuellement pas été conduites.

### **6.3.3.1. Pharmacocinétique comparative des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne.**

Les traitements combinés sont discutés dans le sevrage tabagique car il n'existe pas qu'un seul profil neurobiologique du fumeur. L'association Bupropion et Varénicline est pharmacologiquement possible jusqu'à 26 semaines et peut présenter un intérêt après évaluation du risque psychiatrique car l'association augmente le risque d'anxiété et d'épisodes dépressifs (99),(105),(110).(Tableau 7)

*Tableau 7 : Association pharmacologique Bupropion-Varenicline.*

	Bupropion	Varenicline
Mécanisme d'action principal	$\alpha 4\beta 2$ antagoniste	$\alpha 4\beta 2$ agoniste partiel
Pharmacocinétique	Linéaire	Linéaire
Absorption	2.5 à 3H steady state (SS) 5-8 jours(106)	3 à 4H 4 jours SS

Distribution	19L/kg SS(106)	5.9 L/kg SS(113)
Métabolisme	Hépatique CYP2D6, 2B6* Métabolites actifs(106)	Pas d'induction des CYP450**(113)
Elimination	88% urinaire métabolisée 10% fécès(106) 0.5% sous forme inchangée  T1/2 = 20 à 37 h(106) ( <i>bupropion + métabolites</i> )	urinaire 92% sous forme inchangée  T1/2 = 24 h
Effets secondaires neurologiques	<b>Communs</b>	
	Irritabilités, insomnies, cauchemars Hallucination Dépression Risque suicidaire	
Effets secondaires neurologiques	<b>Spécifiques</b>	
	Syndrome malin des neuroleptiques Syndrome parkinsonien Dépendance Tolérance	
Contre-indications	<b>Communes</b>	
	Hypersensibilité Enfants de moins de 18 ans  traitement(s) antérieur(s) par IMAO (arrêt préconisé de 14 jours pour les IMAO non sélectifs et de 24h pour les IMAO sélectifs)	
	antécédents psychiatriques diagnostiqués et/ou de maladie mentale (épilepsie, troubles bipolaires, tumeur cérébrale, boulimie, anorexie)	
	traitement(s) en cours d'initiation d'autres sevrages (alcoolique, benzodiazépines et autres toxicomanies)	
Contre-indications	<b>Spécifiques</b>	
	Insuffisances hépatiques graves Porphyries Antécédents de convulsions (traitement(s) pro-convulsivant(s) ou abaissant le seuil épileptogène***)	

*\*référence d'après Jefferson et al.(114). Les CYP 1A2, 2A6, 2C9, 3A4 et 2E1 sont moins impactés.*

*\*\*pas d'inhibition significative des cytochromes de la famille P450 (études réalisées sur CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4/5) ; Sources Thériaque-Vidal.*

*\*\*\*Liste non exhaustive des Médicaments psychotropes : neuroleptiques ; antihistaminiques sédati (dexchlorphéniramine) ; antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ; antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine ; antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, milnacipran, duloxétine ; miansérine, mirtazapine) ; anxiolytique buspirone ; stabilisateur de l'humeur (lithium) ; sympathomimétiques (méthylphénidate) ; opioïdes (dextropropoxyphène, tramadol) ; médicaments de la maladie d'Alzheimer : anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine ; mémantine) ; atropiniques ; antalgiques(néfopam) ; baclofène ; aides au sevrage tabagique : bupropion, varénicline, nicotine en surdosage ; antimigraineux (triptans) , dérivés de l'ergot de seigle tels l'ergotamine...certains antiépileptiques aggravent ou induisent parfois des crises convulsives ; un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'atomoxétine(retiré du marché français en 2012), sevrage brutal des benzodiazépines.*

*\*\*\*Liste non exhaustive des Médicaments hors psychotropes qui ont des effets indésirables neurologiques centraux : antipaludiques : la méfloquine, la chloroquine, l'hydroxychloroquine ; antibiotiques : quinolones, bêtalactamines à fortes doses, carbapénèmes ; antirétroviral (éfavirenz) ; interférons ; bronchodilatateurs (théophylline, aminophylline) ; anticancéreux (busulfan, carmustine, chlorambucil, chlorméthine, cisplatine, dacarbazine, hydroxycarbamide (ou hydroxyurée), ifosfamide, méthotrexate, paclitaxel, procarbazine, vinblastine, vincristine, vindésine) ; antiémétiques (sétrons) ; immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus) ; anesthésiques locaux ; vasodilatateurs (buflomédil retiré en 2011, naftidrofuryl) ; inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) ; antiarythmique (flécaïnide) ; antihypertenseurs (aliskirène, moxonidine, clonidine) ; anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : indométacine ; corticoïdes ; acide pamidronique (arrêt de commercialisation en 2009) ; dérivés terpéniques : camphre, eucalyptol, menthol, niaouli en particulier chez les jeunes enfants de moins de 6 ans ; produits de contraste injectables tels le gadopentétate de méglumine (spécialité Magnevist , retirée du marché en 2018) ; alcool éthylique et son sevrage brutal abaisse le seuil de convulsion ; listes d'après SOFIA actualisé (115).*

## **6.4. Autres alternatives dans la prise en charge du fumeur dans le cadre du sevrage tabagique.**

Les thérapies alternatives présentées n'ont pour certaines pas fait l'objet d'études dans le cadre de l'aide à l'arrêt du tabac et ne disposent pas de résultats probants en termes d'efficacité. Cependant, devant l'absence d'effets secondaires, elles peuvent être conseillées pour une prise en charge en conseil optimisé au comptoir ou à la demande du patient si leur bénéfice est jugé approprié. Elles sont conseillées en prévention des symptômes du manque de nicotine notamment dans en cas de stress déclaré ou d'hyperactivité, d'anxiété ou d'insomnie.

### **6.4.1. Huiles essentielles**

Sont conseillées les huiles essentielles apaisantes et calmantes comme les encens, le citron, la mandarine, l'orange douce, la Menthe poivrée, la lavande vraie (antidépressive), la sauge et le girofle. Les huiles essentielles conseillées dans les troubles du sommeil et l'anxiété sont le petit grain bigaradier, la valériane, la marjolaine et la camomille noble. Les huiles essentielles ORL comme l'Eucalyptus *radiata* et la Myrte rouge peuvent aider à décongestionner les voies aériennes. Leur utilisation est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans et les femmes enceintes.

### **6.4.2. Les préparations magistrales en diffusion**

Les préparations magistrales à base d'huiles essentielles sont non remboursées et les mélanges sur-mesure sont appelés des « synergies ». Elles peuvent être conseillées chez les patients pour les envies de fumer et quelques gouttes sont à appliquer sur les poignets en voie cutanée. Les capacités olfactives sont en général retrouvées entre 10 à 14 jours après le début du sevrage tabagique. Les patients retrouvent souvent l'usage de l'odorat dès 48h après l'arrêt de la dernière cigarette.

Exemple 1 de formule synergique « anti-tabac » :

- HE myrte 1v (*respiratoire*)
- HE Citron 1v (*calmant*)

Exemple 2 de formule sevrage tabagique :

- HE bois de santal, Santalum album 1,5 ml
- HE encens, Boswellia carterii 0,5 ml
- HE eucalyptus mentholé, Eucalyptus dives 0,5 ml
- HE menthe poivrée, Mentha x piperita 0,5 ml (ou 10 à 15 gouttes)
- QSP HV noyau d'abricot 7 ml (*base hydratant cutané*)
- 

Exemple 3 de formule « anti-stress pure » :

- HE Mandarine 1v
- HE Orange douce 1v

### **6.4.3. Les comprimés neutres**

Les comprimés neutres sont conseillés pour mimer l'action des pastilles TNS pendant l'envie de fumer en y déposant dessus une à deux gouttes d'huiles essentielles.

### **6.4.4. Phytothérapie.**

Disponible en tant que compléments alimentaires ou aliments, la phytothérapie présente des propriétés non négligeables selon le profil des patients tabagiques.

#### **6.4.4.1. Kudzu.**

Le Kudzu (*Pueraria montana*) contient principalement des hydrates de carbone (83 %), ainsi que des minéraux (calcium, phosphore, sodium et fer). Il contient également une sous-catégorie de flavonoïdes appelés

isoflavones dont la daidzéine qui possède des propriétés anti-inflammatoire, antimicrobienne, antioxydante. Ce composé est également présent dans le soja et le tofu en tant que « phytoestrogène », il aurait la fonction de modulateur des récepteurs aux oestrogènes.

La daidzine et la génistéine, composés anticancéreux et intervient dans la protection vasculaire, ainsi que la puérarine dont elle est l'unique source. La racine de Kudzu contient le meilleur taux de réduction glycémique à 1 an de maturité(116). Elle est recommandée chez les patients hypertendus et diabétiques souhaitant arrêter de fumer. Les trois isoflavones peuvent interagir avec les principaux neurotransmetteurs Glutamate, Sérotonine et GABA. Elle est peu recommandée chez les femmes sous traitement hormonal, contraceptif ou allaitantes. Elle est contre-indiquée chez les patients atteints de cancer du sein(117).

#### **6.4.4.2.Valériane.**

La racine de Valériane(*Valeriana officialis*) est utilisée contre le stress et anxiété due au manque de nicotine par inhibition des récepteurs GABAergiques(118) avec des effets sédatifs faibles à modérés. Elle peut être conseillée en complément des TNS dans le cadre du sevrage.

#### **6.4.4.3.Gingembre.**

Le Gingembre (*Zinziber officinale*) est un revigorant, énergisant et booster du système immunitaire aussi conseillé pour les fatigues chroniques entraînant les troubles de l'humeur, l'anxiété et la dépression. La zingérone, un métoxyphénol, ne peut être obtenu que sur la racine cuite. Ce composé possède des propriétés anti-antioxydante et inflammatoire qui peut s'avérer utile dans le tabagisme chronique et lipolytique pour envisager une perte de poids en complément du sevrage(119).

#### **6.4.4.4. Curcuma.**

La curcumine issue de la racine de Curcuma (*Curcuma longa*) est un polyphénol aux propriétés anti-inflammatoire, antioxydante qui interviendrait dans la protection du système cardiovasculaire avec un effet anti-athérosclérotique et favoriserait la régénérescence cutanée. Son utilisation serait utile dans le tabagisme chronique avec une composante neuronale migraineuse par action sur la Gluthation-S-transférase et l'inhibition de la libération des espèces réactives à l'oxygène ou « réactive oxygen species »(ROS)(120). Les effets de la curcumine en prévention et traitement des cancers prolifératif à composante « hautement inflammatoires » notamment des cancers pulmonaires sont discutables. La curcumine agirait par la suppression de l'activation de la voie nFkB(IκB) / Stat-3, l'inhibition de la prolifération cellulaire au niveau des cellules bronchoépithéliales, l'inhibition de la dégradation des métalloprotéases extracellulaires (MM2 et MMP9), et l'inhibition de l'angiogénèse par la voie VEGF(121).

#### **6.4.5. Homéopathie.**

L'homéopathie ne doit pas être découragée en cas de demande en fonction de l'indication pour empêcher l'envie de fumer, en dehors des repas, et pour les patients dont l'approche comportementale par le toucher est le plus significatif. Elle est utile pour éliminer les dernières cigarettes et lutter contre les différents symptômes de sevrage. Nicotiana Tabacum 3 granules matin et soir aux dilutions moyennes 7 ou 9 CH ou forte 5 CH à raison de 3 granules le soir au coucher. On recommande de monter la dilution au fur et à mesure de l'avancée du sevrage tabagique ou nicotinique. Le Nux Vomica 9 CH est recommandé à raison de 3 granules 3 fois par jours pour l'irritabilité. Belladonna 9 CH 3 granules au coucher pour les troubles du sommeil. Aurum Metallicum 9 CH 3 granules en cas de coup de déprime(122).

#### **6.4.6. Psychothérapies comportementales.**

Selon la HAS en 2007, la technique du Eye-Movement Desensitization and Reprocessing ou EMDR pourrait en théorie être appliquée à la tabacologie pour la gestion de la dépendance selon les spécialistes en psychologie et neurologie notamment pour les patients anxieux en période de stress mais les résultats sont controversés(123). Aucune expérimentation n'a vu le jour sur des cas officinaux.

#### **6.4.7. Hypnose.**

L'hypnose comme moyen de communication privilégié thérapeute-malade pour anticiper les périodes de craving. La fiabilité dépend de la force cette relation et le partage de l'expérience du fumeur(124). Les séances pratiquées peuvent constituer une forme d'entretien motivationnel au sevrage tabagique et d'aide à l'établissement des colonnes de De Boeck.

#### **6.4.8. Sport.**

Le sport et/ou les activités physiques sans restriction sont conseillés pour limiter la prise de poids concomitante à l'arrêt du tabagisme. Le poids pris à l'arrêt du tabagisme varie de 4 à 5 kg après 12 mois d'abstinence selon une méta-analyse de 2012(125).

## 6.5. Remboursement des substituts nicotiniques en 2019.

Selon les derniers chiffres de l'OFDT, la mesure de remboursement des substituts nicotiniques de 2019 par l'assurance maladie a un impact significatif sur les ventes de traitements substitutifs privilégiant les recommandations les plus efficaces. Les nombre de ventes des TNS formes orales augmentent de 24% depuis 2018. Les formes patchs transdermiques ont le plus de succès car ne présentent que peu d'inconvénients. Les ventes de 2<sup>ème</sup> lignes ZybanLP et Champix continuent de régresser du fait probable du manque d'observance des patients, du déremboursement ou de la présence d'effets indésirables graves qui conduirait à l'arrêt précoce des traitements. Les formes plus exotiques comme l'inhaleur représentant à lui seul 0.4 % du marché en 2019 ou le spray buccal dont 2 références récentes ont été commercialisées en 2018 (*Nicorettespray menthe fraîche et fruits rouges*) se raréfient également par manque de conseil ou baisse d'efficacité par lassitude(126).

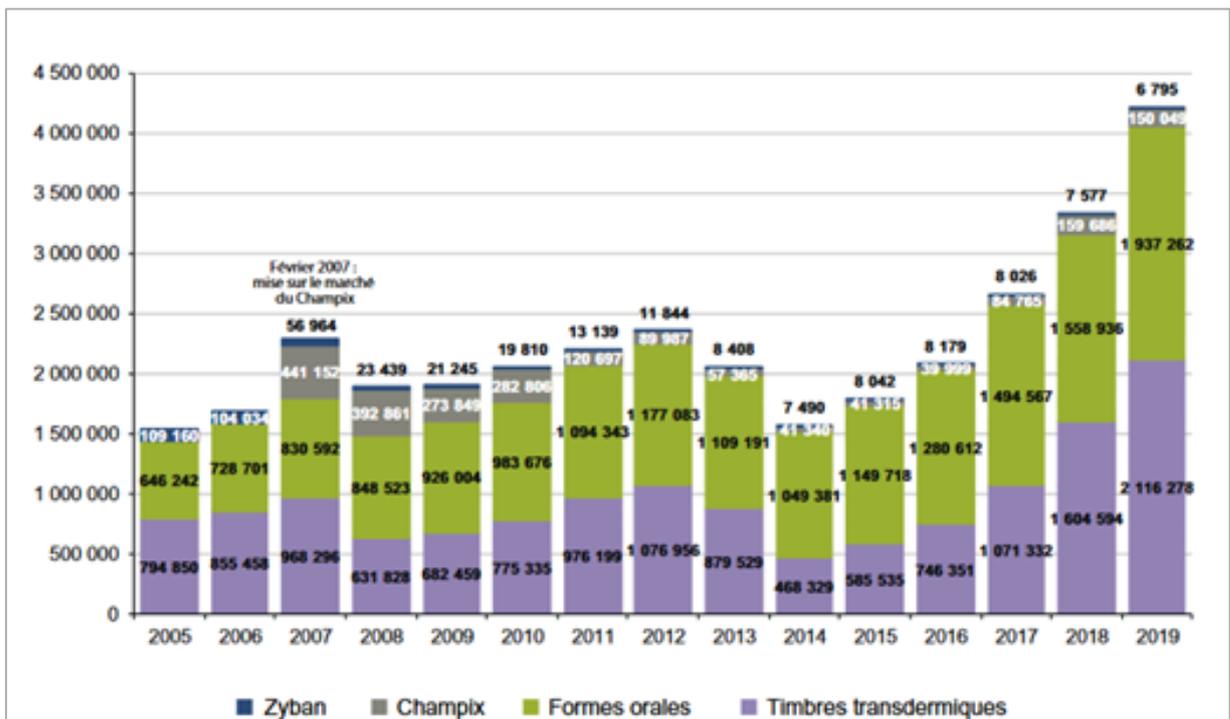


Figure 25 : Marché ODFT 2019 sur l'ensemble des formes commercialisées des TNS(69).

Les TNS sont passés en remboursements à 65% sur prescription au 1er janvier 2019 ce qui a pour objectif d'inciter les fumeurs à se faire accompagner s'ils sont motivés pour le sevrage et à retourner voir leur médecin traitant. La liste complète actualisée des 67 spécialités est consultable en ligne sur le [site ameli.fr](http://site.ameli.fr). Les inhalateurs et les spray sont cependant toujours déremboursés. Concernant l'aspect officinal, les patients reçus au comptoir sont actuellement ciblés par le conseil minimal et les outils de communication mais sont incités avant chaque démarche à repasser voir leur médecin traitant. Les TNS sont remboursés sous deux conditions, ils doivent :

- figurer sur la liste des TNS pris en charge par l'assurance maladie ;
- être prescrits par un professionnel de santé autorisé.

En pratique, il n'est plus nécessaire que l'ordonnance soit consacrée exclusivement aux TNS. Les officines peuvent pratiquer la dispense d'avance de frais pour ces produits. La prise en charge n'est plus soumise à un plafonnement annuel de remboursement de type forfait qui était de l'ordre de 150 euros jusqu'en 2018. Dès lors, les spécialités à base de nicotine ne sont plus disposées en officine à la vente libre au public avec accès direct selon la décision de l'ANSM du 31/10/19 modifiant l'article R5121-202 du code de la sante publique.

Au niveau individuel, le recours à la CE correctement encadrée pourrait contribuer à faciliter les tentatives de sevrage tabagique chez les patients en échec thérapeutique, qui n'ont pas toléré ou refusent l'utilisation des produits communs recommandés selon le FARES Belge(127). Les médecins généralistes participent activement à cette prise en charge mais l'exercice coordonné tend à complémentariser les rôles notamment avec les pharmaciens. Les pharmaciens d'officine ont une place privilégiée dans l'incitation au dialogue et l'accompagnement au sevrage sur le long terme.

## **6.6.La prise en charge des rechutes.**

Actuellement et d'après les recommandations, elle n'est que comportementale et vise à déculpabiliser le fumeur en lui faisant prendre conscience des facteurs qui ont entraîné la rechute et des moments sur lesquels le professionnel de santé peut retravailler. Les colonnes de De Boeck sont dans ce cas un support pour engager la discussion et désautomatiser le patient sur la prise des dernières cigarettes.

Il n'existe actuellement aucun moyen validé efficace pour le traitement des rechutes de sevrage tabagique hormis le switch vers ZybanLP ou Varénicline après échec des TNS, ou une tentative avec une autre combinaison ou forme de TNS. La Varénicline reste le traitement le plus efficace mais pas le mieux accepté en cas d'échec. Le recours à d'autres alternatives hormis celles précédemment évoquées justifie la piste de recherche sur les CE.

La CE n'est pas interdite dans le cadre d'un « usage » ayant pour but le sevrage tabagique par les médecins généralistes ou addictologues chez les fumeurs qui en font la demande et/ ou dont les TCC et les thérapies alternatives ont échoué. Actuellement une recrudescence de cette « autothérapie » chez les patients en impasse thérapeutique est constatée. Leur association est possible avec les substituts nicotiques et envisageable au cas par cas après avis d'un professionnel de santé et il s'agirait de comptabiliser l'apport en nicotine avec celui de la prescription de TNS de 1ère ou 2e génération(128).

Quelle est donc sa véritable place dans la stratégie du sevrage tabagique ?

## **7. La place actuelle de la cigarette électronique.**

Du fait du manque de données accessibles et d'études sur l'efficacité d'un « produit innovant » qui n'a pas obtenu ni de standardisation ni fait l'objet d'aucun consensus scientifique international, la place de la CE dans la stratégie de réduction voire d'arrêt total du tabagisme est de ce fait controversée et repose sur le principe de « l'evidence based-medicine » (ou EBM), c'est-à-dire la médecine basée sur les preuves et à l'aide au jugement pour la prise de décision clinique pertinente. Elle repose sur trois piliers fondamentaux : les dernières données disponibles de la recherche, l'expérience clinique du praticien et les préférences du patient.

Je propose un état des lieux réglementaire dans ce chapitre pour savoir si les instances réglementaires concernées en France dégagent à minima une tendance et de nouveaux rôles pour le pharmacien qui s'engagerait dans cette voie.

### **7.1. Instances réglementaires de la cigarette électronique en France.**

#### **7.1.1. HAS.**

La Haute autorité de santé (HAS) est une autorité publique française indépendante à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Dans ses missions, elle contribue à la fois à l'amélioration de l'information du grand public et la qualité de l'information médicale(129).

Selon la synthèse du rapport de la HAS 2014 toujours valable en 2019 que je cite : « En raison de l'insuffisance de données sur la preuve de leur efficacité et de leur innocuité, il n'est pas actuellement possible de recommander les CE dans le sevrage tabagique ou la réduction de la consommation de tabac. Il est recommandé d'informer les fumeurs qui

les utilisent de l'insuffisance actuelle de données sur les risques associés à leur utilisation. Du fait des substances contenues dans les CE par rapport à celles contenues dans le tabac, les CE sont supposées être moins dangereuses que le tabac. Si un fumeur refuse les moyens de substitution nicotinique recommandés, leur utilisation ne doit pas être déconseillée mais doit s'inscrire dans une stratégie d'arrêt avec accompagnement. Il est pour cela recommandé de mettre en place des études cliniques et des études observationnelles de santé publique sur leurs effets, notamment pour étudier les points qui constituent le cahier des charges sur le sujet »(Tableau 8).

Tableau 8 : Axes du cahier des charges rapport HAS 2014-2019 concernant l'usage de la CE.

1. Toxicité /innocuité et effets d'une exposition sur le long terme ;
2. Efficacité sur les modifications des comportements des fumeurs, concernant tant l'arrêt que la réduction ;
3. Comparaison d'efficacité avec les TNS dans le cadre du sevrage tabagique ; intérêt dans une perspective de réduction des risques ;
4. Impact sur l'entrée dans le tabagisme ;
5. Impact sur la banalisation, la normalisation et l'image sociale du tabagisme ;
6. Impact sur les prévalences de tentatives d'arrêt, taux d'abandon et tabagisme dans la population ; composition des liquides des recharges et de la vapeur ;
7. Qualité du produit, description de la diversité des produits et changement des produits sur le temps ;
8. Pharmacodynamie, pharmacocinétique, toxicologie, cancérogénicité ; effets de la vapeur exhalée, feu et brûlures dus au tabagisme ; potentiel addictif, risques de dépendance ;
9. Risques associés aux recharges de nicotine ; effet sur les symptômes de sevrage du tabac, effets indésirables ; prévalence d'utilisation dans des sous-groupes de la population ;
10. Profils d'utilisation (à long terme), marques préférées, satisfaction des utilisateurs ; utilisation pour administrer des drogues illégales ou des médicaments ; surveillance, pharmacovigilance, données de vente ;
11. Effet des bonnes pratiques de fabrication sur la qualité des produits ;

12. Etudes économiques, coût-efficacité, impact sur les coûts de santé ;
13. Analyse des politiques, efficacité et impact des régulations, enquête publique d'opinion.

La HAS recommande de surveiller de la même façon les nouvelles formes de tabac ou de nicotine qui pourraient apparaître sur le marché, qu'il s'agisse de médicaments ou de produits de consommation.

L'avis N° 2015.0100/AC/SBPP du 4 novembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé et la publication de novembre 2015 la plus récente sur le sujet et dont la position reste inchangée en 2019(130).

### **7.1.2.HCSP.**

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été créé par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et mis en place en 2007(131). C'est l'instance intermédiaire entre les pouvoirs publics et les professionnels de santé. Le HCSP alors saisi par le ministère de la santé, a rendu deux avis successifs sur le sujet de la CE marqués par une grande prudence. Il souligne les difficultés d'évaluation de l'apport de la CE dans la réduction des risques liés au tabac.

Dans son dernier avis en 2016, "le HCSP recommande de poursuivre et d'intensifier les politiques de lutte contre la consommation de tabac ; d'informer, sans en faire publicité, les professionnels de santé et les fumeurs que la CE est un outil d'aide à l'arrêt du tabac chez les populations désireuses de sortir du tabagisme. Elle apparaît être un mode de réduction des risques du tabac en usage exclusif. Les avantages et les inconvénients du produit doivent cependant être soulignés ; Il faut également maintenir les modalités d'interdictions de vente et de publicité prévues par la loi de modernisation du système de santé et d'étendre l'interdiction d'utilisation à tous les lieux affectés à un usage collectif.

Le HCSP invite au renforcement du dispositif observationnel français du tabagisme, à la réalisation d'études épidémiologiques et cliniques robustes ainsi qu'au lancement de recherches en sciences humaines et sociales sur cette question ; à clarifier le statut de la CE et des flacons de recharge ; à poursuivre les efforts de labellisations et de marquages pour assurer le maximum d'information aux consommateurs et assurer leur sécurité ; à engager les parties prenantes concernées, en particulier l'industrie pharmaceutique, à une réflexion sur la création d'une CE "médicalisée" ; à une réactivité accrue des pouvoirs publics face à des « innovations technologiques » supposant un bénéfice pour la santé publique proposées par le marché et ne bénéficiant pas d'une réglementation préalable ; l'Organisation mondiale de la santé à émettre des recommandations générales concernant la CE qui viendraient enrichir une future version de la Convention Cadre pour la lutte anti-tabac"(132).

### **7.1.3.OMS.**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou "WHO" (World Health Organisation) a été constituée le 7 avril 1948 selon la définition de la santé telle que définie à l'internationale comme étant « *un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* ». Le tabagisme est reconnu comme une toxicomanie causée par un agent psychotrope identifié : la nicotine. C'est une instance qui établit et régule les politiques internationales en lien avec la régulation et le contrôle du tabac et ses produits apparentés.

L'OMS dans un rapport de 2014 précise que si les CE se situent sur une « frontière mouvante entre promesse et menace pour la lutte antitabac », leur réglementation n'en est pas moins indispensable pour :

1. Empêcher la promotion des CE auprès des non-fumeurs et surtout auprès des jeunes ;

2. Réduire au maximum les risques potentiels que présentent les cigarettes électroniques pour les utilisateurs et les non-utilisateurs ;
3. Interdire les allégations sanitaires infondées au sujet des CE ;
4. Veiller à ce que les mesures de lutte antitabac existantes ne soient pas influencées par les intérêts commerciaux et autres de l'industrie du tabac(133).

Cependant, il faut garder en tête que les CE ne sont vraisemblablement pas inoffensives et leur utilisation à long terme pourrait accroître le risque de maladie pulmonaire obstructive chronique, de cancer du poumon et de maladie cardiovasculaire, ainsi que d'autres maladies associées au tabagisme. L'ampleur de ces risques est probablement inférieure à celle de la fumée du tabac, bien qu'il n'y ait pas eu suffisamment d'études pour quantifier le risque relatif de ses « inhalateurs électroniques » avec ou sans nicotine par rapport aux produits combustibles.

En bilan, on ne lui attribuer aucune crédibilité scientifique en 2019 sur la base des avis des instances. Les preuves scientifiques concernant l'efficacité de ces dispositifs en tant qu'aide efficace pour arrêter de fumer sont insuffisantes et n'offrent qu'un faible niveau de certitude, d'où la difficulté de tirer des conclusions fiables et définitives.

En Juillet 2019, 52 pays sur 197 dans le monde (soit 26.8%) où la législation encadre l'usage de la CE : 2/3 comme une thérapeutique ou un produit de consommation et 1/3 comme un produit du tabac. Ces CE doivent pour être accepter trois fois plus « sûres » que la CC(134).

#### **7.1.4.FDA.**

La Food and drug Administration (FDA) est l'agence américaine de régulation des médicaments et de l'alimentation. Créée le 30 Juin 1906 par l'adoption du texte de la « Food and Drug Act » qui fonde les bases de l'organisation. En 2016, le centre des produits du Tabac de l'agence

« The Center of Tobacco products » régule toute la famille des ENDS des CE aux e-hookahs. La stratégie de régulation de l'usage de la CE à l'américaine passe par le bannissement des goûts des e-liquides début 2020 sauf les goûts restant autorisés : menthe et tabac, la restriction d'accès de ses produits à la jeunesse et une augmentation des critères du cahier des charges pour les fabricants déposant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits et composants de la CE(135).

## **7.2.Les conclusions des instances de santé sur le statut de la cigarette électronique en 2019 pour la France.**

### **7.2.1.HAS.**

Depuis 2013 en France, aucun type de CE ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Par ailleurs les CE ne peuvent être vendues en pharmacie car elles ne figurent pas sur la liste des produits dont la délivrance y est autorisée. Il s'agit d'un produit de consommation courante, les CE échappent ainsi à la réglementation sur les médicaments et aux contrôles applicables aux produits du tabac.

### **7.2.2.OMS.**

L'innocuité et l'importance de l'apport de nicotine n'ont pas été établies ; ces produits sont commercialisés en tant qu'aides au sevrage tabagique mais il n'y a pas assez de données scientifiques pour valider cette allégation(136); l'administration dans les poumons peut être dangereuse et, indépendamment des effets de la nicotine, il est important à l'échelle mondiale de faire des études scientifiques sur l'administration dans les poumons. Les éléments sont actuellement insuffisants pour déterminer si les inhalateurs électroniques de nicotine peuvent être utilisés pour aider

à arrêter de fumer, s'ils engendrent une dépendance ou l'entretiennent et s'ils dispensent des constituants autres que la nicotine.

### **7.2.3.ANSM.**

L'avis de l'ANSM reste inchangé depuis 2016. Les CE et leurs recharges (cartouches et flacons de recharge) sont toujours considérées comme des produits de consommation courante. A ce titre, elles doivent répondre à l'obligation générale de sécurité conformément aux dispositions du code de la consommation. La teneur en nicotine des produits du vapotage doit être inférieure ou égale à 20 mg/ml. De même, le volume des réservoirs ou des cartouches préremplis ne peut excéder 2 ml et le volume des flacons de recharge ne peut excéder 10 ml.

Deux situations peuvent en théorie se présenter :

1- Une cigarette électronique est susceptible d'entrer automatiquement dans le champ des produits de santé en tant que médicament si au moins l'un des critères suivants est rempli :

- Revendication de l'aide au sevrage tabagique
- Teneur en nicotine du liquide supérieure au seuil actuel fixé pour les produits de vapotage (20 mg/ml)

Dans ce cas de figure le produit serait requalifié par l'agence en tant que médicament et ne pourrait rester sur le marché qu'à la condition d'obtenir une AMM.

2- Si une demande d'AMM pour une cartouche ou un flacon de recharge est déposée à l'ANSM par le fabricant, elle sera examinée comme toute demande d'AMM par l'agence.

Cependant, à ce jour, aucune CE ou flacon de recharge ne dispose, en France, d'une AMM en tant que médicament, aucun fabricant n'ayant déposé de demande en ce sens.

#### 7.2.4.CESE.

En 2019, le Conseil Economique Social et Environnemental (CESE) considère que la CE au niveau législatif présente des contraintes réglementaires qui ne facilitent pas son accessibilité par les pouvoirs publics et favorise donc une politique de prudence notamment dans le cadre du sevrage tabagique. La promotion de tels dispositifs est interdite de publicité car ils pourraient apporter une confusion entre l'objectif de santé publique et le lobbying des industriels du tabac qui vendraient des produits d'apparence similaires mais qui "chauffent" le tabac. La CE peut être considérée "comme un dispositif de réduction des risques liés à l'addiction tabagique" et donc bénéficier de l'accès en tant qu'aide au sevrage tabagique dès lors qu'elle est accompagnée d'un suivi par un professionnel de santé compétent(137).

#### 7.2.5.Bilans des publications d'avis des instances sanitaires sur la cigarette électronique de 2008 à 2019.

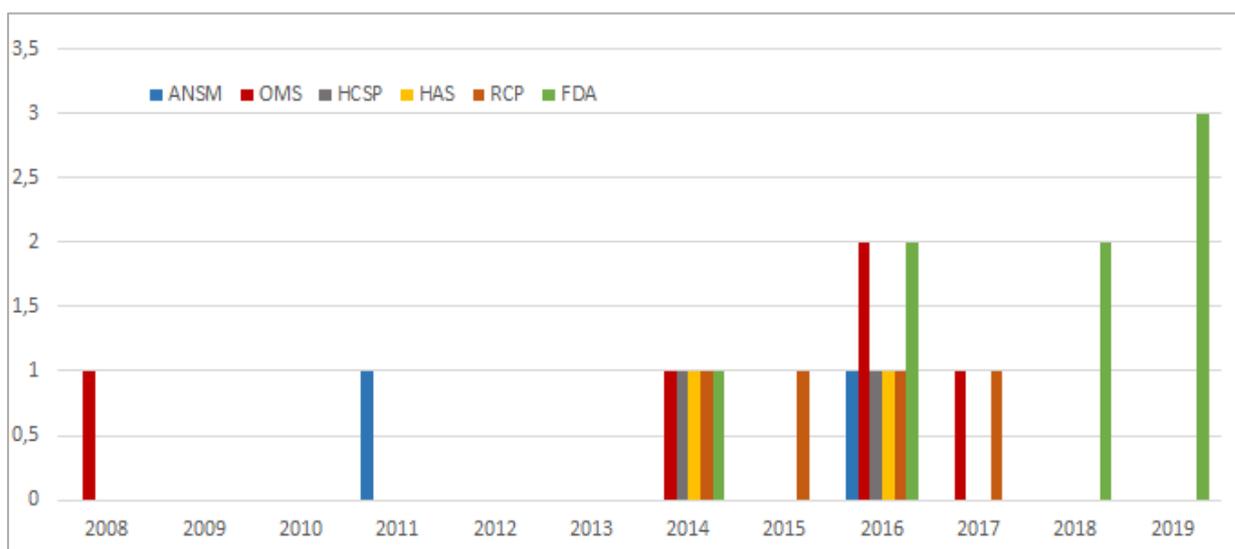


Figure 26 : Nombre d'avis publiés rendus par instance réglementaire sur la CE d'après les sites officiels indexés : <https://www.rcplondon.ac.uk/>; <https://www.fda.gov/>; <https://ansm.sante.fr/>; <https://www.has-sante.fr/>; <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Accueil>; <https://www.who.int/fr/>

Les années 2014 et 2016 ont été le plus marquantes sur le sujet des CE. Le HCSP et la HAS ont rendu 2 avis successifs en 2014 et 2016. La FDA

a rendu 3 avis récents en 2016, 2018 et 2019. L'ANSM 2 avis en 2011 et 2016 sur le sujet. L'OMS et la FDA sont les 2 instances qui ont publié le plus de recommandations et d'avis sur les CE depuis 2008(*Figure 26*).

### **7.3.Législation internationale de la cigarette électronique.**

Deux positions se confrontent à l'internationale, la FDA et le Royal College of Physicians de Londres (RCP). La FDA américaine annonce un retard de la réglementation des CE d'ici 2022, chaque pays adopte en attendant une législation locale.

Le RCP de Londres a statué en 2016 que « Même s'il n'est actuellement pas possible de quantifier les effets à long terme sur la santé des CE en l'absence de conclusions robustes d'études, les données disponibles révèlent que les dangers supposés de la CE ne devraient pas représenter plus de 5 % de ceux référencés pour les produits du tabac fumés, et même devraient être substantiellement inférieurs ». Le RCP considère la CE comme étant 95% plus sûre que la CC », une allégation à revoir selon les experts.

### **7.4.Législation française de la cigarette électronique.**

D'après l'article L5121-2 du code de la santé publique, "Sont considérés comme médicaments les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac." Le tabagisme est une toxicomanie dont la nicotine est le principal facteur de l'accoutumance. La nicotine elle-même n'est pas jugée dangereuse aux doses thérapeutiques utilisées. L'utilisation de la CE comme thérapeutique dans la stratégie dite de « réduction des risques » contourne cette législation du médicament. La CE est classée comme produit de consommation courante et sa vente est interdite en pharmacie depuis 2003 selon l'application de la norme 2014/40 de l'Union européenne(138).

Quelle instance s'occupe des enregistrements depuis son développement ?

#### **7.4.1.ANSES.**

L'anses est depuis 2006 l'autorité qui s'occupe de l'enregistrement et des contrôles de ce produit de consommation dans la section des produits du tabac et connexes (139). C'est un établissement public à caractère administratif qui est chargé de gérer et de contrôler ces déclarations et notifications, et de recouvrer les droits qui y sont associés. Ses missions concernent la réception, le stockage, le traitement et l'analyse des informations transmises par les déclarants sur leurs produits, notamment les nouveaux produits comme les CE 6 mois avant leur commercialisation sur le territoire français. Un groupe de travail s'occupe de réaliser les tests de toxicité notamment sur les différents produits du tabac ou du vapotage pour évaluer leurs risques chimiques. Elle recense dans sa base de données publique toutes les CE ou « vapoteuses », ainsi que leurs accessoires et kits sur une liste actualisée officiellement au fil de l'eau des déclarations.

Je présenterai par la suite les résultats de l'analyse des données brutes publiques issues de la liste FR-Vapotage en date du 1<sup>er</sup> décembre 2019.



Figure 27 : Données Anses officielles 2006-2019 : Etat des lieux de l'enregistrement de la CE en France(139).

Les années 2013 et 2016 sont celles où le nombre de références enregistrées de produits du vapotages (types de CE et recharges e-liquides) ont été le plus enregistrées en France. L'année 2017 référence 8824 produits sur un total de 41216 références depuis 2006. Le pourcentage d'erreurs décelées correspond à 2.84%(%marge d'erreur, IC99 : [2.83-2.85]).(Figures 27 et 28)

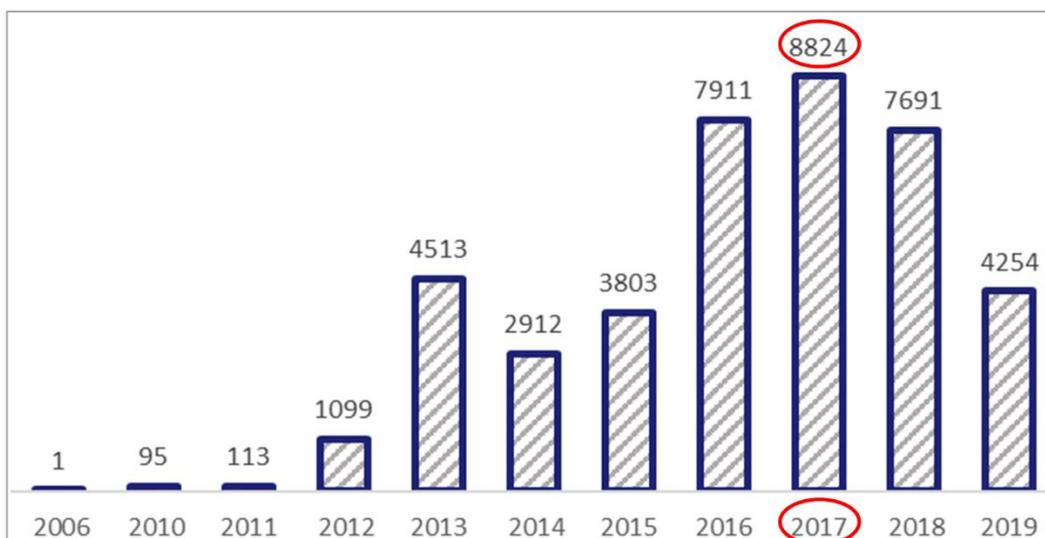


Figure 28 : Données Anses officielles 2006-2019 : Nombre de références enregistrées par date de lancement des produits du vapotage(139).

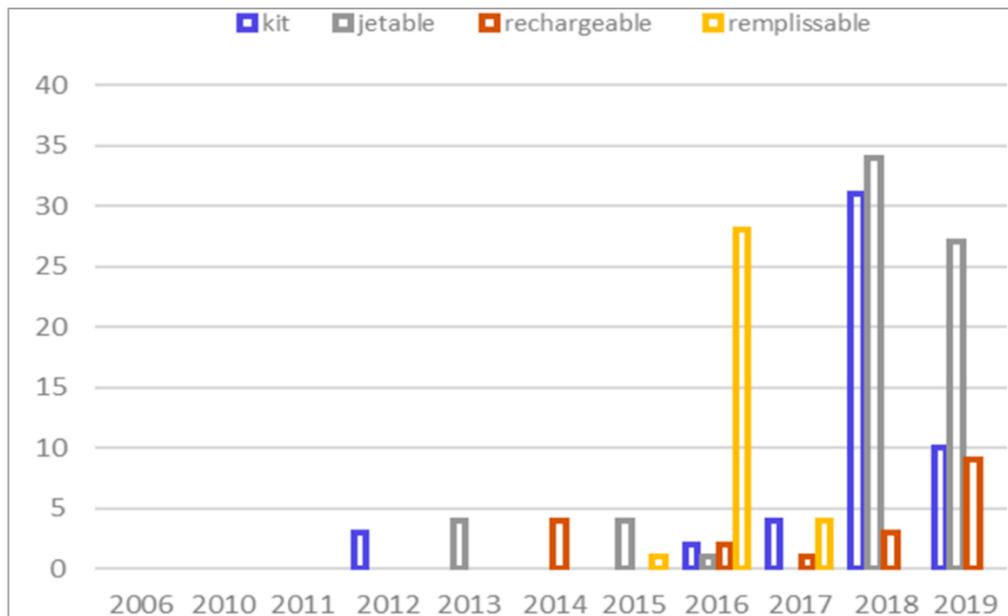


Figure 29 : Données Anses officielles 2006-2019 : Nombre de CE par type de flaconnage en fonction de l'enregistrement annuel des références.

La tendance forte en 2018-2019 de l'enregistrement de nouveaux modèles « rechargeables » et la popularisation de « kits de vapotage » comprenant tout le matériel destiné à la vape surtout en 2018. Les modèles jetables sont plus anciens (souvent de 1<sup>ère</sup> génération) mais restent aussi en vogue. (Figure 29)

Les CE ont été classées en 3 générations (1G, 2G, 3G) suivant leur disponibilité et « a priori » existence sur le marché français à travers des recherches nominatives effectuées sur les moteurs de recherche. Les 3 générations de CE sont en expansion notamment la 3G qui représente 55.8% des enregistrements depuis 2006. (Figures 30 et 31)

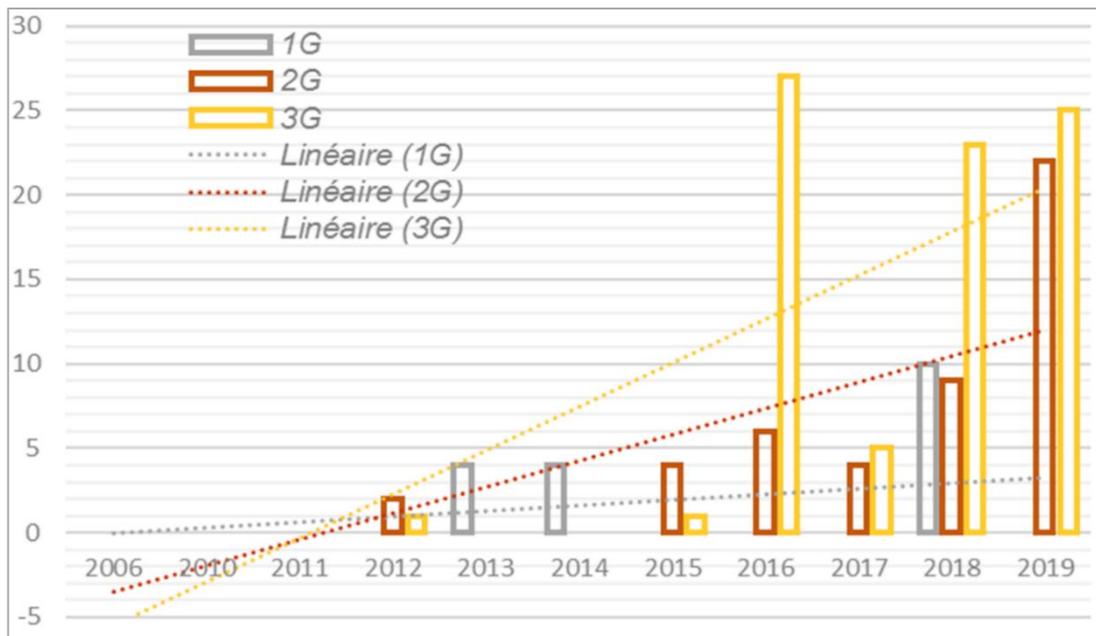


Figure 30 : Données Anses officielles 2006-2019 : tendances de l'enregistrement du nombre de CE par génération.

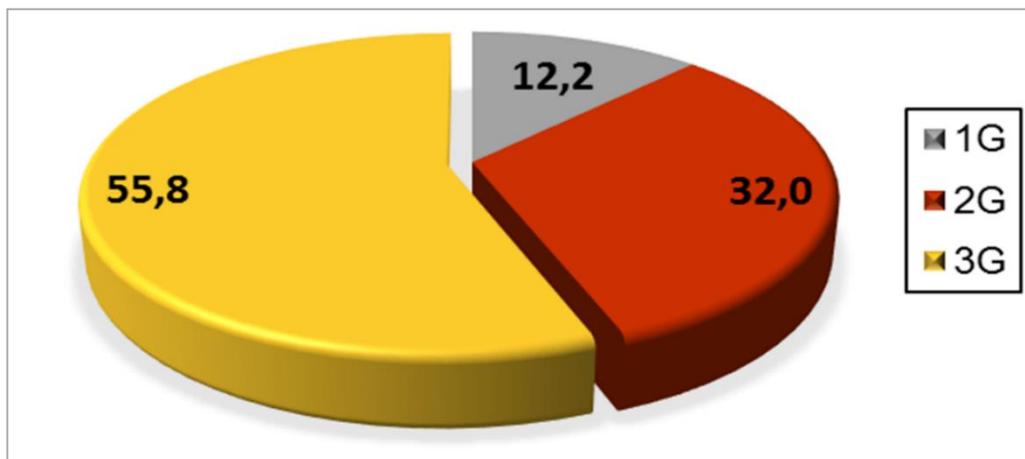


Figure 31 : Données Anses officielles 2006 -2019 : Répartition estimée des CE en fonction des générations.

La Société Francophone de Tabacologie(SFT) recommande d'acheter des e-liquides pour CE préalablement enregistrés à l'ANSES et qui ont reçu la certification de conformité à la norme AFNOR. Les utilisateurs de CE ne doivent pas se procurer ces liquides auprès d'amis, de la famille et en particulier, ils ne doivent pas les acheter dans la rue ou sur des sites web ne garantissant pas la qualité des produits vendus(140).

#### **7.4.2. Normes AFNOR.**

À ma connaissance, les principales normes en vigueur sur la CE quelle soient avec ou sans nicotine sont les suivantes (4 nationales et 2 internationales). Elles concerneront chaque partie de la CE notamment les e-liquides avec les méthodologies expérimentales en vigueur pour apporter au consommateur le respect d'un cahier des charges.

**XP D90-300-1** – (mars 2015) nationale.

Cigarettes électroniques et e-liquides – Partie 1 : exigences et méthodes d'essai relatives aux cigarettes électroniques.

**XP D90-300-2** – (mars 2015) nationale.

Cigarettes électroniques et e-liquides – Partie 2 : exigences et méthodes d'essai relatives aux cigarettes e-liquides.

**XP D90-300-3** – (juillet 2016) nationale.

Cigarettes électroniques et e-liquides – Partie 3 : exigences et méthodes d'essais relatives aux émissions.

**AC D90-301** – (mars 2017) nationale.

Cigarettes électroniques et e-liquides – Qualité de service du réseau de distribution des produits de la vape en points de ventes physiques.

**NF ISO 20768** – (décembre 2018) internationale.

Produits du vapotage – Machine à vapoter pour analyses de contrôle – Définitions et conditions normalisées.

**NF ISO 20714** – (novembre 2019) internationale.

E-liquide - Détermination de la teneur en nicotine, propylène glycol et glycérol dans les liquides utilisés avec les systèmes électroniques de

délivrance de nicotine - Méthode par chromatographie en phase gazeuse(141).

Depuis 2012, les dispositions de la loi aux États-Unis sur les substances réglementées relatives à l'inscription des médicaments dans les tableaux établis et les cadres similaires qui existent dans de nombreux autres pays encouragent les responsables à concevoir des produits pharmaceutiques au potentiel dépendogène aussi faible que possible, pour qu'ils satisfassent aux impératifs réglementaires très restrictifs et que la commercialisation de leurs produits soit approuvée. Dans le cas des produits du tabac, le cadre réglementaire n'est pas proposé aux fins de l'homologation ou de l'inscription à un tableau de substances réglementées mais pour aider les responsables de la réglementation à fixer des normes pour les produits et les émissions. L'Union européenne a fixé des limites supérieures pour les quantités de « goudrons » et de nicotine qui peuvent être libérées mais ces méthodes ne sont pas validées par l'OMS(142).

## **7.5.Cigarette électronique et plans nationaux.**

Hormis le cadre normatif, la CE est évoquée dans de nombreux plans gouvernementaux.

### **7.5.1.Plan cancer 2014 à 2019.**

Le Plan cancer (2014-2019) propose d'utiliser tous les leviers reconnus efficaces dans une politique nationale de lutte contre le tabagisme en France. Selon l'Axe 3, « *Investir dans la prévention et la recherche pour réduire le nombre de nouveaux cas de cancers et préparer les progrès à venir* » en suivant les 3 axes de développement dont les 2 premiers sont transposables au discours du pharmacien d'officine au comptoir l'incitant à entreprendre un discours axé sur la santé publique :

1. Protéger les jeunes et éviter l'entrée dans le tabac ;
2. Aider les fumeurs à s'arrêter ;
3. Agir (indirectement) sur l'économie du tabac.

L'ambition de ce plan national de réduction du tabagisme (PNRT) objectif 10 est que les enfants qui naissent en 2014 soient la première « génération sans tabac » une fois adultes, en l'an 2032(143). Une diminution d'ici 2019 de la part des fumeurs quotidiens de 29 % à moins de 26 %, et dans 10 ans (2024), cette part devra être descendue sous la barre des 20 %(144). La politique nationale du plan consiste en les points réglementaires suivants concernant l'usage du tabac et des produits « dérivés » du tabac :

1. Rendre les produits du tabac moins attractifs en mettant en place le paquet neutre standardisé pour les cigarettes et le tabac à rouler ; Renouveler, agrandir et repositionner les avertissements sanitaires (65% de la surface, placés en haut, nouveaux textes et images) des conditionnements des cigarettes et de tabac à rouler, conformément à la directive européenne 2014/40/UE ; Interdire la publicité pour le tabac dans les lieux de vente ; Interdire les arômes perceptibles dans les produits du tabac, conformément à la même directive 2014/40/UE.
2. Renforcer le respect de l'interdiction de fumer dans les lieux collectifs et étendre les lieux où il est interdit de fumer ; Interdire de fumer dans un véhicule en présence de mineurs de moins de 12 ans ; Interdire de fumer dans les espaces publics de jeux dédiés aux enfants ; Habilitier les polices municipales à contrôler l'interdiction de fumer dans les lieux publics.
3. Encadrer les dispositifs électroniques de vapotage ; Interdire le vapotage dans certains lieux collectifs ; Restreindre la publicité en faveur des dispositifs électroniques de vapotage : rappeler les

modalités possibles de publicité dans une circulaire puis interdire la publicité pour ces produits et les liquides associés.

4. Améliorer le respect de l'interdiction de vente aux mineurs ;  
Habiller les polices municipales à contrôler l'interdiction de vente aux mineurs.

### **7.5.2. Plan PNLT 2018 à 2022.**

La CE fait partie du plan national de lutte contre le tabagisme (PNLT) 2018-2022 comprenant 4 axes de réflexion suivants(145) :

Axe 1 : Mettre en place une politique de promotion de la santé, incluant la prévention, dans tous les milieux et tout au long de la vie.

Axe 2 : Lutter contre les inégalités sociales et territoriales d'accès à la santé.

Axe 3 : Garantir la qualité, la sécurité et la pertinence des prises en charge.

Axe 4 : Innover pour transformer notre système de santé en réaffirmant la place des citoyens.

L'action n°24 « Soutenir la recherche pour lutter contre le tabac » précise la poursuite du développement de la CE et des études la concernant.

### **7.5.3. Vapotage et publicité.**

La publicité du tabac est interdite en France depuis la loi Evin de 1991. La transposition stricte de cette interdiction aux CE peut se justifier pour plusieurs raisons :

- la nicotine présente dans beaucoup des e-liquides pour CE, même en quantité faible, en fait un produit du tabac ;
- l'incitation, notamment des mineurs, à l'expérimentation de la CE et le risque que le vapotage favorise une addiction nicotinique qui

est une porte d'entrée au tabagisme pour les jeunes adultes et les adolescents utilisateurs de ce dispositif ;

- les stratégies commerciales d'ensemble de l'industrie du tabac, qui inspirent pour le moins des craintes ;
- la possibilité de renormalisation de la cigarette qui, si elle n'est pas établie, doit conduire à une attitude de précaution ;
- l'incertitude quant aux risques surtout lors de l'utilisation au long terme(34).

Depuis 2016, le conseil supérieur de la santé belge (CSS) estime qu'en matière de publicité les CE doivent désormais répondre non plus aux réglementations propres aux produits pharmaceutiques mais bien à ceux du tabac(127).

## **7.6.Position de la cigarette électronique en pharmacie en 2019.**

D'après une lettre de l'Ordre National des pharmaciens qui relaye le message de l'ANSM de Juin 2011, les CE sont actuellement interdites à la vente en pharmacie. Elles ne disposent pas d'un marquage CE, ne revendiquent pas l'aide au sevrage tabagique et n'ont pas obtenu de statut de médicament. L'article 1<sup>er</sup> du L. 5125-24 du CSP, selon l'arrêté du 15 février 2002 révisé en 2006, le 6<sup>o</sup> précise que les pharmacies d'officine peuvent faire commerce de « plantes médicinales, aromatiques et leurs dérivés, en l'état ou sous forme de préparations, à l'exception des cigarettes ou autres produits à fumer »(146). Actuellement d'après le CRIVAPE, les normes européennes sont en cours de réalisation pour la composition des e-liquides et de chaque partie de la CE.

## **7.7. Vers des critères de qualité d'une cigarette électronique idéale ?**

Tant qu'il n'y aura aucun consensus sur un modèle théorique de CE répondant à des normes bien spécifiées, toutes les données présentées n'auront aucun caractère scientifique indiscutable ni officiel. Certaines associations d'experts de la « vape » parlent de la limite des taux de nicotine des e-liquides à 20mg/mL autorisée en France, d'une CE qui serait la plus vendue dans la population générale pouvant servir de référence, d'une CE sans lithium (substance responsable d'effets respiratoires) ni impuretés, de la haute puissance des modèles pour obtenir l'effet recherché du « throat hit » qui serait la possible indication du sevrage tabagique.

## **8. Recherche bibliographique de 2014 à 2019 (étendue 2011 à 2020).**

À la source de l'embrouillamini, j'ai réalisé une méta-analyse interventionnelle systématique selon le principe de l'EBM des essais cliniques et de cohortes sur le sujet de la CE nicotinique et de son efficacité dans le sevrage tabagique de 2014 à 2019. Les résultats ont été étendus pour la période 2011 à 2020.

Les autorisations de la Cochrane Library ont été obtenues expressément pour la publication des graphiques présentés par la suite. Le protocole a été soumis sur le site Prospero National Institute for Health Research (NHIS) (*Numéro d'identification Prospero ID 262416*).

## **8.1. Matériel et méthode.**

La stratégie de recherche documentaire est inspirée des PRISMA guidelines 2009 et du système de gradation des niveaux de preuves de « *l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* » de 2011(147).

Deux bases de données scientifiques ont été indexées « The Cochrane Library » comprenant une synthèse des essais cliniques existants sur les bases Pubmed, Google scholar, Embase, CT.gov via la « Cochrane Database » et la base généraliste « Google Scholar ». La formule de recherche est composée des mots clés suivants : "electronic" ET "cigarette" ET "smoking" ET "cessation".

La question de l'efficacité de la CE nicotinique a été scindée en quatre effets fixes avec deux comparateurs pour chaque effet :

- Sa capacité à réduire la consommation de cigarettes ou maintenir une abstinence durable en comparaison à la CE placebo sans nicotine.
- Sa capacité à réduire la consommation de cigarettes ou maintenir une abstinence durable en comparaison aux autres TNS de 1<sup>ère</sup> et/ou 2<sup>ème</sup> intention.
- Sa capacité d'engendrer la survenue d'effets secondaires graves ou non en comparaison à la CE placebo sans nicotine
- Sa capacité d'engendrer la survenue d'effets secondaires graves ou non en comparaison aux autres TNS de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention.

La méthode en sous-groupes a permis de séparer la méthodologie des études randomisées de celle des essais de cohorte.

### 8.1.1. Critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion sélectionnés suivent les recommandations de 2000 de l'ancienne Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)(148). Cette agence est actuellement regroupée au sein de commissions de la HAS depuis 2004 pour la gradation des niveaux de preuve scientifique issues d'articles de la littérature scientifique. Le grade priorisé est le plus haut de niveau 1 sur les essais comparatifs randomisés puissants ou des méta-analyses de ces essais comparatifs pour établissement d'un fort niveau de preuve scientifique. A défaut de données concluantes, les essais comparatifs randomisés de plus faible puissance et prospectives(cohortes) ont été inclus dans l'analyse correspondant au niveau 2. Les niveaux de preuve s'échelonnent graduellement selon le degré d'importance décisionnelle sur 4 niveaux avec le niveau 4, le plus faible comprenant les opinions de scientifiques, les avis de comités d'experts et les éditoriaux(147). (Figure 32)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	<b>A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li><li>- Études de cohorte</li></ul>	<b>B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Études cas-témoins</li></ul>	<b>C</b>
<b>Niveau 4</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Études comparatives comportant des biais importants</li><li>- Études rétrospectives</li><li>- Séries de cas</li></ul>	Faible niveau de preuve

Figure 32 : Service Recommandations et Références Professionnelles ancienne ANAES regroupée au sein de l'actuelle HAS (148), (147).

La durée totale des études choisie était de 6 mois minimum avec follow-up. Le critère d'étude « contrôlée avec placebo et randomisée » est le « gold standard » recherché initialement pour cette analyse. Les études avec un groupe contrôle défini et/ou avec une CE ne contenant pas de

nicotine, les analyses secondaires d'études ont été retenues si le gold standard n'est pas applicable. D'autres critères de qualité de publication ont été pris en compte : les articles sélectionnés sont écrits en anglais, la version intégrale du texte et/ou des annexes est disponible et écrite en anglais, la version incluse est publiée dans un journal « revu par les pairs », et montre ou décrit le type, la génération et/ou la pharmacologie de la CE utilisée(32). Un seul critère a minima parmi ceux sus-cités a permis l'inclusion dans la méta-analyse.

Si le texte dans la version publiée est exploitable d'emblée dans ses données chiffrées (résultats des cohortes pertinentes), l'inclusion dans la méta-analyse a été retenue dans l'un des sous-groupes correspondant à la classification des études : « cohortes » ou « essais cliniques randomisés ». La vérification de la validité de l'inclusion de ce chaque étude dans la méta-analyse interventionnelle s'est vérifiée par la génération du I<sup>2</sup>.

Le suivi des patients ou durée du « follow-up », le pourcentage de perdus de vue lors de la réalisation de l'étude, le signalement d'événements secondaires graves de suites à l'utilisation de la CE et les conflits d'intérêts potentiels sont des critères secondaires d'analyse pris en compte si disponibles et interprétables.

### **8.1.2.Critères de non-inclusion.**

Les études non exploitables d'emblée (sur abstract, protocole ou sur titre seuls) ne répondant pas à la question de l'efficacité de la CE nicotinique reconnues comme hors sujet ont été exclues. En première et deuxième intention, les études reconnues biaisées de manière importante comprenant a minima un des critères suivants ont également été exclues : les études en cours incomplètes lors de l'analyse, les études non disponibles en accès au texte intégral, les publications de protocoles d'étude sans résultats, les études en doublons présentant une publication

des mêmes auteurs sur plusieurs années différentes lorsque la double publication n'a pas été jugée pertinente, les études n'affirmant pas un résultat clair d'efficacité chiffré sur les publications permettant l'exploitation des résultats, les études sans indication claire de la composition et marque de la cigarette électronique utilisée lors de la publication, les études en cross-over (changement de traitement en cours d'étude), les études « ECLAT design » (en 3 bras avec différents dosages de nicotine dans les e-liquides), les publications d'analyses secondaires d'études, les études sans follow-up mentionné et les études de durée inférieure à 6 mois, les essais publiés en preprints (non revus par les pairs).

### **8.1.3. Recueil et analyse des données.**

Les données ont été recueillies de manière indépendante sans intervention d'un tiers. Les 4 effets observés ont été évalués par le logiciel Revman Review Manager version 5.4.1. Les Cochrane Handbook Guidelines ont été utilisées pour tester la validité de la méta-analyse(149). L'analyse dichotomique, les odds ratios(OR) comme le rapport entre la probabilité d'obtenir l'événement « abstinence ou réduction de consommation de cigarettes suite à l'utilisation de la CE nicotinique » ou d'obtenir l'événement « capacité d'engendrer la survenue d'effets secondaires graves ou non suite à l'utilisation de la CE nicotinique » et la probabilité de ne pas obtenir l'événement rapporté(150), et la méthode de Mantel Haenszel ont été retenus. Le risque alpha choisi pour l'analyse est fixé à 5%. L'hétérogénéité est représentée par la valeur du  $I^2$  pour éviter le biais de publication après introduction de chaque étude dans l'analyse. Un  $I^2 < 0,25$  indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur  $> 0,5$  une hétérogénéité importante.

## 8.2.Résultats de la méta-analyse.

Sur les 262 essais cliniques indexés sur la base Cochrane, 202 ont été publiés pour la période d'analyse du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2019. Seulement 17 études (6.5%) ont été jugées pertinentes pour la réponse à la question de l'efficacité de la CE nicotinique sur la base de données Cochrane. Un essai récent de 2020 apparu dans la base Cochrane correspondant aux critères d'inclusions a été inclus en post-analyse et n'a pas biaisé les résultats de manière significative. Au final, 3 études (O'brien2015, Hajek2019 et Walker2020 soit 1%) ont été retenues. L'année 2016 a permis d'inclure environ 3.5 fois plus d'études jugées pertinentes sur la base Cochrane. (*Tableau 9*)

*Tableau 9 : Résultats sur la période 2014-2019 issus de « The Cochrane Library ».*

<b>Année</b>	<b>Résultats Pertinents (Total)</b>	<b>Pourcentage d'inclusion des études(%)</b>
2014	2(15)	1.12(8.43)
2015	1(23)	0.56(12.9)
2016	7(35)	3.93(19.7)
2017	3(31)	1.69(17.4)
2018	1(45)	0.56(25.3)
2019	3(28)	1.69(15.7)
2020*	1(1)	0.56(0.56)
<b>Total</b>	<b>18(178)</b>	<b>10.1(100)</b>

*\*étude incluse en post-hoc.*

La 2ème base Google Scholar a permis d'inclure selon les mêmes critères d'inclusion 6 autres études issues d'autres méta-analyses déjà publiées à la date d'analyse ce qui augmente la période d'analyse de 2011 à 2020 sur un total de 9 études.

Le « flow diagram » complet de la méta-analyse reprenant les étapes de sa construction est représenté (*Figure 33*).

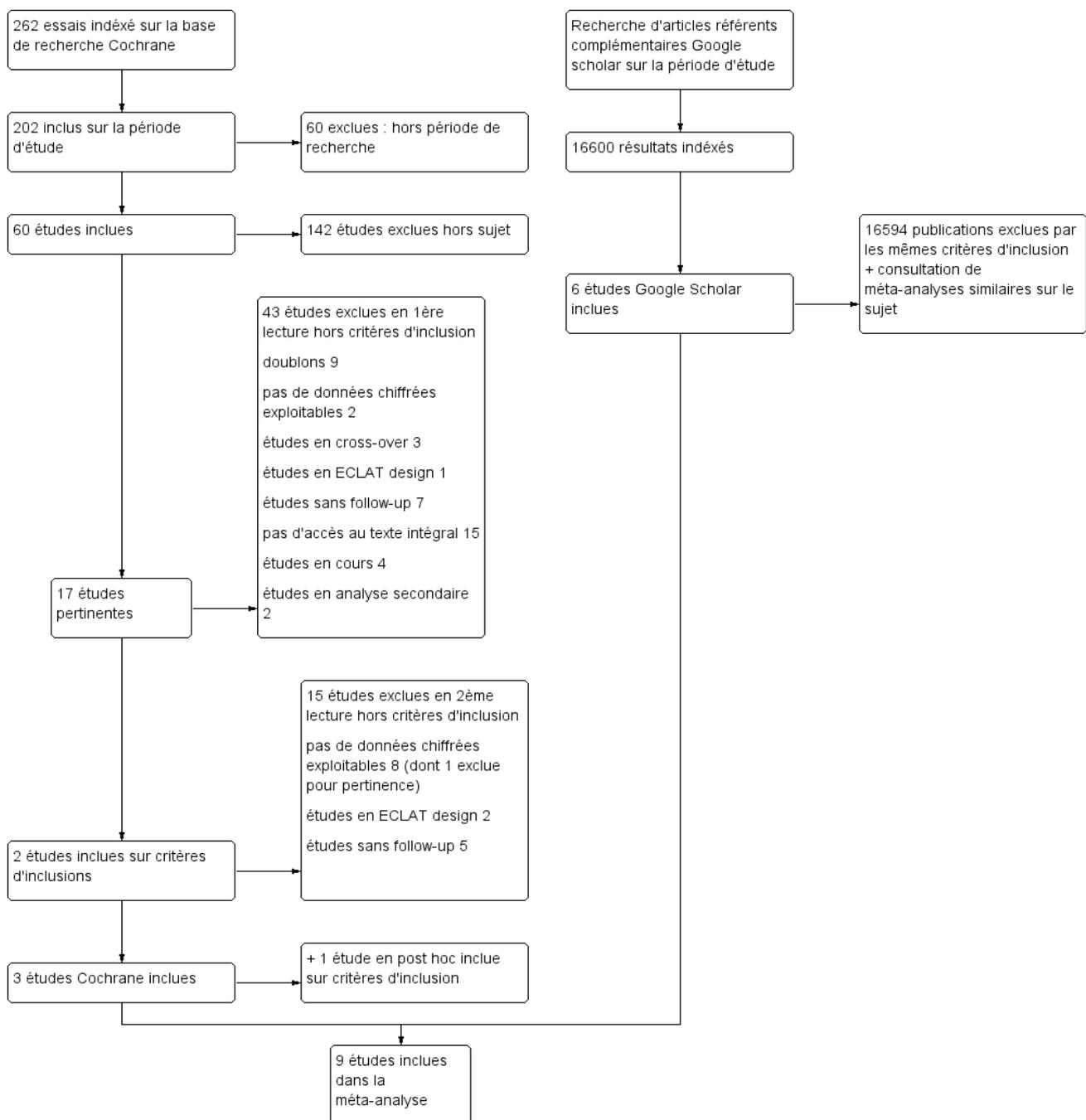


Figure 33 : « Flow diagram » des inclusions sur la période 2014-2019 (étendue 2011-2020).

Les « forest plots » présentés ont permis de montrer un effet significatif sur la réduction et/ou l'abstinence de la CE à 6 mois de 80% de la CE nicotinique en comparaison à une CE placebo sans nicotine OR = 1.80 ; IC95%[1.25 ;2.59] (p<0.0001) (Figure 34). Un effet significatif sur la réduction et/ou l'abstinence de la CE à 6 mois de la CE nicotinique par rapport aux TNS utilisés en groupe contrôle (patchs nicotiniques, gomme, ou au choix du TNS par le patient) de 84% OR= 1.84 ; IC95%[1.40 ;2.42](p<0.0001) (Figure 35).

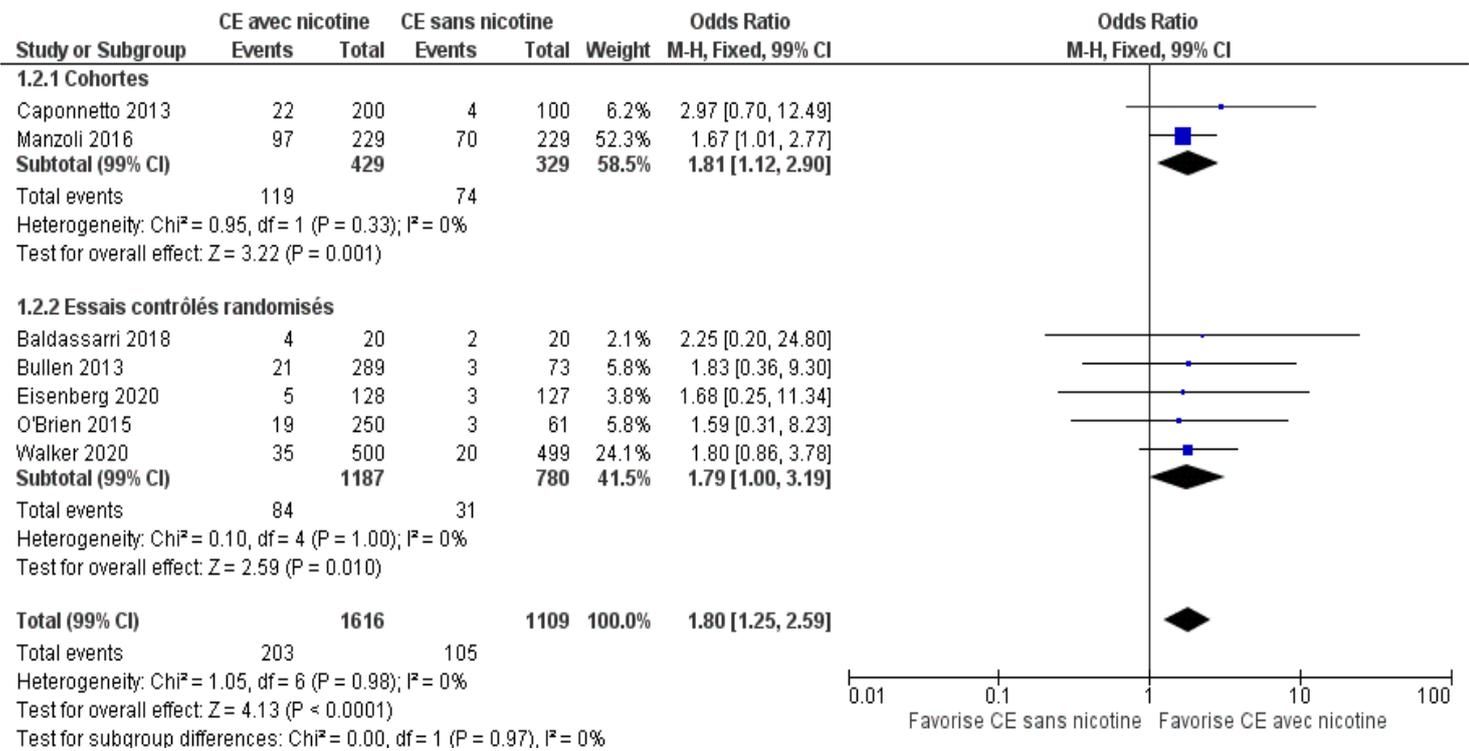


Figure 34 : Forest Plot de la comparaison abstinence et/ou réduction de consommation de CC suite à l'utilisation de la CE nicotinique avec une CE placebo sans nicotine.

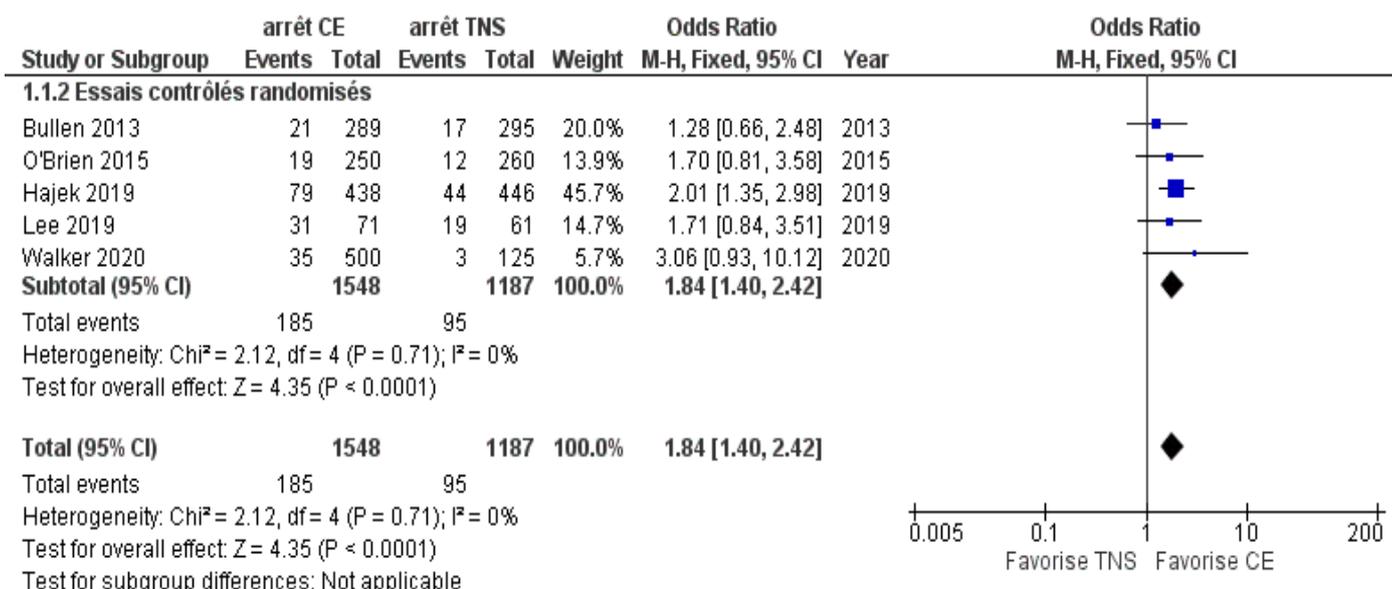


Figure 35 : Forest Plot de la comparaison abstinence et/ou réduction de consommation de CC suite à l'utilisation de la CE nicotinique avec les TNS

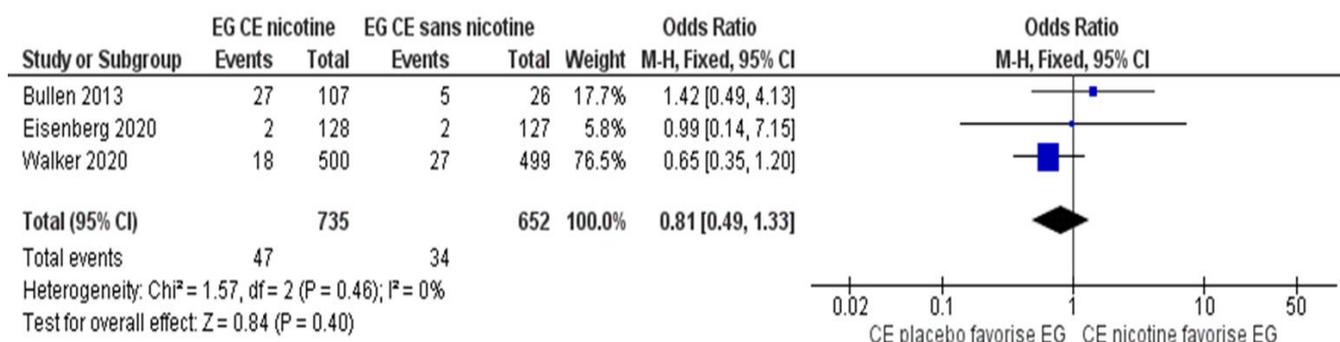


Figure 36 : Fréquence des événements jugés graves déclarés CE nicotinique contre CE non nicotinique

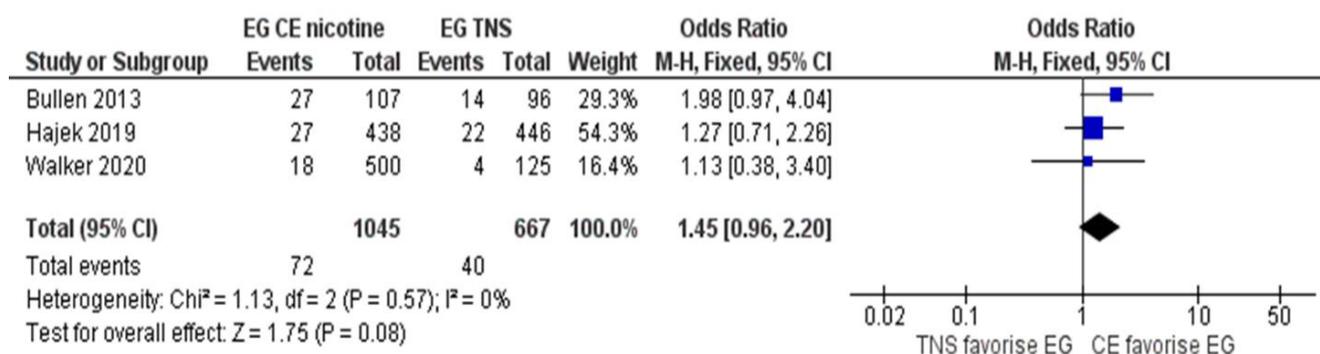


Figure 37 : Fréquence des événements jugés graves déclarés CE nicotinique contre patch nicotinique.

Le calcul de la fréquence d'apparition d'évènements jugés graves suite à l'utilisation de la CE (FEG) pour l'analyse a été défini par la formule suivante :

$$\text{FEG} = \frac{\text{Nb d'événements rapportés jugés graves}}{\text{Nb total de patients déclarant des événements jugés graves dans le groupe d'étude considéré}}$$

Les événements jugés graves ou non des suites de l'utilisation de la CE nicotinique en comparaison de l'utilisation d'une CE non nicotinique et TNS (patch nicotinique) sont non significatifs, OR = 0.81 ; IC95%[0.49 ;1.33] ( $p=0.40$ ) et OR = 1.45 ; IC95%[0.96 ;2.20] ( $p=0.08$ ) respectivement. (Figure 36 et 37)

### **8.2.1. Biais de la méta-analyse.**

#### **8.2.1.1. Funnel Plots.**

Le funnel plot permet de situer les écarts des OR des études entre elles pour distinguer le biais de publication. Elles doivent se répartir idéalement au sommet du cône et autour d'une même valeur centrale pour les méta-analyses de haute puissance. Il a une valeur informative dès l'inclusion de 10 études. Les 2 funnel plots de la méta-analyse (a) et (b) permettent d'exclure à priori le principal biais de publication. (Figures 38)

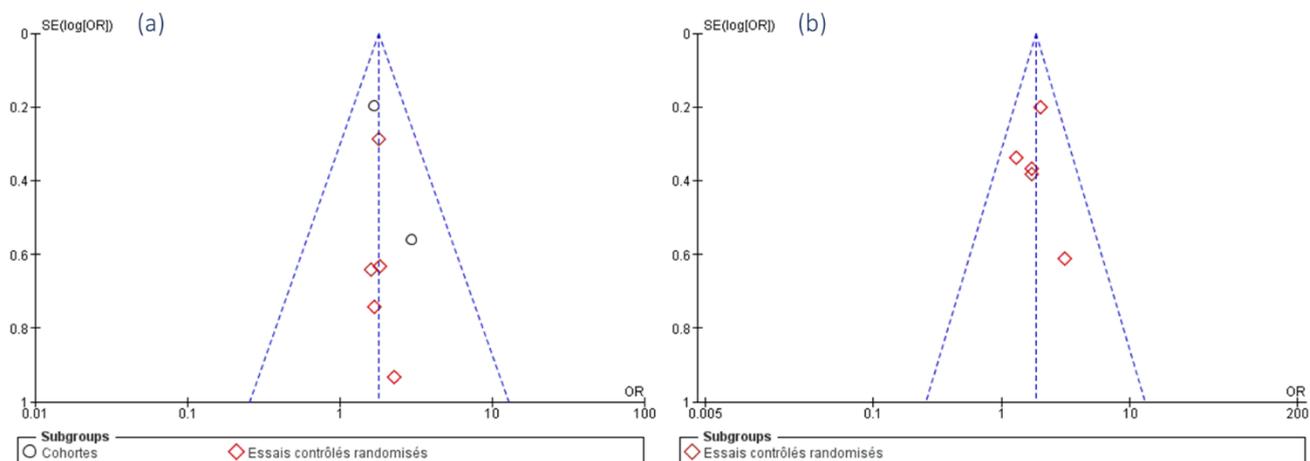


Figure 38 : Funnel Plot de la comparaison de la CE nicotinique avec une CE placebo sans nicotine (a) et funnel plot de la comparaison de la CE nicotinique avec les TNS (b).

### 8.2.1.2. « Risk summary » Cochrane.

Il existe trois niveaux de risque de biais : haut, non concluant, faible.

Les biais principaux issus de l'analyse Revman 5.4.1 Cochrane

sont (Figure 39) :

- Le biais de sélection (selection bias) : randomisation des sujets de l'étude et des traitements proposés, critères d'inclusion, critères de non inclusion dans l'étude, présence d'un groupe contrôle ou placebo bien identifié ;
- Le biais de performance et de détection (performance, detection bias) : maintien de l'aveugle ou non des participants et du staff, méthode statistique employée pour le traitement des données, capacité de l'étude à conclure sur les objectifs principaux et secondaires de l'étude ;
- Le biais d'attrition (attrition bias) : gestion des perdus de vue de l'étude et la perte de données en cours d'étude, taux de rechute vers le tabagisme ;
- La sélection des biais (reporting bias) : présence de biais inhérent à la réalisation de l'étude mentionnés ;

- Autres biais non mentionné(s), recherché(s) (other bias) : intention de sevrage nicotinique, pas de mention des utilisateurs « dual users », caractéristiques CE utilisée et du choix du modèle, études toxicologiques du modèle de CE choisi, déclaration de(s) conflit(s) d'intérêt(s). Un seul critère parmi les précédents a permis la gradation en haut risque.

Walker 2020	O'Brien 2015	Manzoli 2016	Lee 2019	Hajek 2019	Eisenberg 2020	Capomnello 2013	Bullen 2013	Baldassarri 2018	
+				+	+	-	+	+	Random sequence generation (selection bias)
				+	+	-			Allocation concealment (selection bias)
-			?	+	+		-	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
				+	+				Blinding of outcome assessment (detection bias)
-	-	+					+	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
	-	+			+				Selective reporting (reporting bias)
-	-	?		-	-	?	-	-	Other bias

Figure 39 : Résumé des biais des études incluses dans la méta-analyse interventionnelle.

Cette méta-analyse soulève certains biais majeurs comme le maintien de l'aveugle pendant le déroulement de l'étude notamment en présence de CE placebo et les méthodes statistiques employées ou non pour corriger ce biais, et le biais d'attrition très fréquent dans ce type d'étude. Le biais « other » pour analyse de la déclaration des conflits d'intérêts est de 67% est jugé à haut risque pour l'ensemble des études incluses.

### **8.2.2. Résumé d'études incluses dans la méta-analyse.**

Les caractéristiques principales des 9 études incluses dans la méta-analyse sont présentée (*Tableau 10*). Le score de Jadad moyen en 3 questions noté de 0 à 3 pour attester de la pertinence de la publication du pool d'études incluses est de 1.89(151). L'analyse a permis d'analyser au total 4998 patients pour la réponse à la question d'efficacité.

Année	Equipe	Pays	Critère de jugement principal	Jadad Score (0 à 3)	Biais principal	Biais principaux rapportés	Conflit(s) d'intérêt(s)	Caractéristiques de l'étude	Caractéristiques CE nicotinique	Groupe Témoin ou Placebo	Randomisation	Nombre total de sujets inclus
2013	Caponnetto et al.	Italie	abstinence à 12 mois	3	experimental	étude en éclat design, expérimentale, fumeurs ne voulant pas arrêter, follow up, non généralisable	aucun	trois groupes parallèle, étude randomisée contrôlée	categorica 401 cigalike avec cartouches rechargeables 1G*	oui CE sans nicotine	lost follow up ITT sinon data restant per protocole	300
2013	Bullen et al.	Nouvelle-Zélande	abstinence à 24 semaines	2	positif	dual use	oui	trois groupes parallèle, étude randomisée contrôlée	marque elusion brand CE nicotinique 10-16 mg 1G*	oui CE sans nicotine ou patch 21mg/24h	ITT	657
2015	O'Brien et al.	Nouvelle-Zélande	abstinence à 24 semaines	2	analyse secondaire	essai ascend analyse secondaire, patients avec une maladie mentale	oui	trois groupes parallèle, étude randomisée contrôlée	CE nicotinique 16 mg CE elusion brand 1G*	oui CE sans nicotine ou patch 21mg/24h	ITT	657
2016	Manzoli et al.	Italie	abstinence à 24 mois	1	positif	dual use, aucune CE, 24 mois follow-up	aucun	cohorte observationnelle prospective longitudinale	CE non précisée	aucune	non	1355
2018	Baldassarri et al.	Etats-Unis	abstinence à 24 semaines	1	experimental	sujets payés pour follow up data (biais attrition), étude explorative, non généralisable	oui	étude randomisée contrôlée, double aveugle	CE eGO style nicotine 24 mg/mL 2G**	oui CE sans nicotine	ITT suggérée (Per protocole)	40
2019	Lee et al.	Corée du Sud	abstinence à 24 semaines	2	experimental	étude pilote, hommes fumeurs, campagne anti-tabac, taille	aucun	étude pilote, unicentrique, prospective, open	eGO-C Ovale, nicotine 0.01 mg/mL; Janty-Korea Co., Janty-	nicotine gomme 2mg Nicoman	ITT	150

						d'échantillon faible, non généralisable		label, contrôlée randomisée	Asia Co., Seoul, Republic of Korea 2G**			
2019	Hajek et al.	Royaume-Uni	abstinence à 52 semaines	2	positif	payé pour follow up data, 52 semaines, 1 an follow up, effet suivi par expert	oui***	deux groupes, multicentrique, randomisée individuellement, contrôlée	one kit aspire starter pack 18mg/mL 2016 et one kit Innokin 2016 2G**	TNS seul au choix ou combinaison préférée (switch autorisé)	ITT suggérée (Per protocole)	886
2020	Walker et al.	Nouvelle-Zélande	abstinence à 24 semaines	2	positif	évaluation en ouvert(pas de double aveugle), non généralisable	oui	trois groupes parallèle, étude randomisée contrôlée	eVOD starter kit 18 mg/mL 2G**	Patch nicotinique 21mg/24h	ITT	1124
2020	Eisenberg	Canada	abstinence à 24 semaines	2	négatif	Follow up 52 semaines avec 12semaines de traitement par NIDA CE expérimentale	oui	trois groupes ; étude randomisée controlée	NJOY Nida rechargeable 2G** avec nicotine	NJOY Nida rechargeable 2G** sans nicotine	ITT	486

\*1<sup>ère</sup> génération de CE / \*\*2<sup>e</sup> génération de CE/\*\*\*donnée en supplementary data

Tableau 10 : Résumé d'études incluses dans la méta-analyse Cochrane-Pubmed 2014 à 2019 (étendue 2011 à 2020).

### 8.2.3. Etudes exclues de la méta-analyse.

Les études volontairement exclues de la méta-analyse issues de la database Cochrane et Google scholar avec raison sont détaillées (*Tableau 11*).

*Tableau 11 : Etudes Cochrane exclues de la méta-analyse avec raison.*

	Etude exclues*	Raison(s) d'exclusion
Cochrane	Polosa 2011	Etude peu puissante Revman génération hétérogénéité I <sup>2</sup>
	Adriens 2014	Chiffres bruts non exploitables
	Carpenter 2017	Etude en cross-over
	Cravo 2016	Doublon Chiffres bruts non exploitables d'emblée
	Berlin 2019	Etude en cours, protocolisée
	Prochaska 2014	Doublon Chiffres bruts non exploitables d'emblée
	Russo 2016	Eclat-design Chiffres bruts non exploitables d'emblée
	Scaris 2014	Etude en cours non exploitable
	Walele 2016	Etude en cross-over
	Google scholar	<a href="#">Grana 2014</a>
<a href="#">Khoudigian 2016</a> **		Accès au texte intégral Revman génération hétérogénéité I <sup>2</sup>

*\*non inclusion après trois relectures du protocole complet/\*\*données de méta-analyse*

### **8.3.Conclusion de l'étude bibliographique.**

Cette revue de la littérature a été réalisée pour la période considérée 2014 à 2019 a été étendue de 2011 à 2020 concernant la place actuelle de la CE en lien avec l'arrêt du tabac et la stratégie de sevrage tabagique. Il en ressort que très peu d'études bénéficient d'une crédibilité de grade 1 pourtant nécessaires à l'actualisation des avis des instances de santé françaises. Deux études de grade 2 ont été incluses (Caponnetto 2013 et Manzoli 2016) et n'ont pas biaisé les résultats. La méta-analyse porte sur un nombre d'études pilotes ou expérimentales et sur un nombre restreint de patients, jugées non généralisables par leurs auteurs, sur des populations particulières, et sur une période de temps évaluant l'abstinence de 24 à 52 semaines avec follow-up.

L'inclusion de ces 9 études rapportent un certain nombre de biais majeurs. Le biais concernant la randomisation et le maintien de l'aveugle sur les traitements, la nécessité du maintien du groupe placebo qui n'a aucun sens si l'objectif visé est le sevrage tabagique, le biais persistant des conflits d'intérêts. Les compositions, la marque et les critères de choix des CE testées sont souvent non précisées dans les études de cohorte, obsolètes (1G ou 2G) et variables ce qui rend difficile d'apprécier leurs comparaisons directes. La majorité des essais inclus conduisent les essais en intention de traiter et traitent les perdus de vue au follow-up comme des patients fumeurs. Concernant l'étude des 2 effets fixes sur l'abstinence, la CE nicotinique serait plus efficace dans l'arrêt continu de la consommation de CC à 6 mois que la CE non nicotinique et les TNS et augmenterait les chances d'arrêt de 80 à 84 % respectivement si l'objectif visé est le sevrage tabagique. La puissance globale des essais expérimentaux inclus est insuffisante ce qui place le sujet de la CE nicotinique dans le sevrage tabagique au niveau de la « présomption scientifique » selon les recommandations HAS d'après ces données.

L'analyse bibliographique réalisée présente quelques limitations quant à la période restrictive d'analyse des données de 2011 à 2020, l'accès et la disponibilité de certaines versions d'articles ou aux abstracts des articles. Le choix de l'odds ratio est une surévaluation de l'effet « abstinence et/ou réduction de consommation de cigarettes par la CE nicotinique » par rapport au risque ratio. Le principal biais de publication a été évité et les études incluses n'ont pas été modifiées de leur version accessible publiée. A posteriori, l'inclusion d'une étude (Walker 2020) n'a pas biaisé les résultats de la méta-analyse de manière importante.

Certains facteurs souvent difficilement rapportés ou comparables entre les études et nécessitent une exploration poussée. Ce sont les facteurs dits de confusion qui sont souvent auto-déclarés par les patients : statut fumeur / ex-fumeur, vapoteur / ex-vapoteur, statut dual-user, le type de CE utilisée et la manière de vapoter, la déclaration d'effets secondaires, la déclaration d'effets secondaires graves. La déclaration des effets secondaires est souvent mal protocolisée et mal rapportée. La méta-analyse réalisée n'aboutit pas à des conclusions pertinentes et définitives sur la question des effets secondaires graves ou non face à l'utilisation de ce produit à 6 mois. Ces données ne défavorisent pas son utilisation sous étroite surveillance d'un professionnel de santé compétent pour une durée maximale de 3 à 6 mois. Les conclusions présentées dans ce travail devront être appréciées avec la plus grande prudence en attendant les résultats ultérieurs.

Les données d'une méta-analyse référente de 2016 sur une majorité d'études de cohortes a montré que les chances de réduction sont plus faibles pour les utilisateurs de CE en comparaison de ceux qui ne l'utilisent pas. Les conclusions de ces travaux sont non significatives pour le facteur sevrage tabagique(152). Une autre méta-analyse sur 5 études n'a pas montré de résultat significatif de la CE nicotinique contre la CE placebo(153). Les résultats présentés dans cette analyse sont similaires à deux méta-analyses récentes basées sur les mêmes effets a montré que la CE nicotinique qui permet d'atteindre une abstinence de 67 à 75% en

comparaison d'une CE non nicotinique et une abstinence de 69 % en comparaison d'un TNS (154),(155).

Les résultats sont donc très hétérogènes et ne permettent de trancher sur l'efficacité de la CE seule, ni comparée aux autres formes de TNS. La méta-analyse réalisée ne permet pas également de recommander la CE nicotinique seule devant un TNS qui en 1<sup>ère</sup> intention restera l'option préférable. D'autres essais cliniques contrôlés puissants et indépendants évaluant la période de 24 à 52 semaines seront nécessaires pour répondre complètement à la question sur des CE nicotiques ou non de 3<sup>ème</sup> génération. D'autres méta-analyses sur de larges cohortes étudiant spécifiquement le « sevrage tabagique » seront à réaliser pour évaluer la survenue d'effets indésirables notamment graves liées à l'utilisation au long terme de la CE dans le cadre du sevrage tabagique en comparaison de l'utilisation seule ou combinée de TNS de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>e</sup> intention.

La France n'est que débutante dans la réalisation d'essais cliniques sur la CE et n'a pas à ce jour le recul nécessaire sur le sujet. Il est nécessaire en conformité avec ce qui est avancé par les instances sanitaires d'approfondir les connaissances en réalisant des travaux pour connaître les effets sur le long terme et la recrudescence des événements « indésirables » jugés graves, sur un effectif de population plus large et plus représentatif de la population générale française. La question de la standardisation des CE et leurs applications est toujours en débat.

#### **8.4.Vers un consensus scientifique sur les critères des « e-cigarette standardisées » ?**

A l'heure actuelle, la question de la standardisation des CE est débattue car n'a obtenu de consensus scientifique définitif. Les difficultés rencontrées dans l'interprétation des résultats des essais cliniques conduisent à la standardisation des protocoles. Les essais les plus récents sont réalisés sur les CE de dernière génération en double aveugle (par

tirage au sort des traitements), randomisé, multicentrique donc réalisés sur plusieurs centres investigateurs, et avec groupe placebo contre la varenicline qui est le traitement jugé le plus efficace dans le sevrage tabagique dans les essais cliniques(90).

Les prémices de la naissance d'une CE nicotinique standardisée a vu le jour en 2017. Une NIDA Standardized Research E-Cigarette ou (SREC) ressemblant à une cigarette de 2ème Génération à 15mg/mL de nicotine est actuellement expérimentée dans des protocoles d'étude cliniques américains sur accord de la FDA(156). Un seul essai SREC est en cours (*NCT04003805*) contre pastilles nicotinique. De tels essais apporteront des données de base sur de futurs biomarqueurs d'exposition ou encore les effets secondaires spécifiques au long terme.

En pratique, d'après les revues scientifiques issues du Tobacco control, la CE présente 8 points de discussion scientifique possibles suivants : son utilisation "première", sa fréquence d'utilisation, son utilisation quotidienne passée, la dangerosité perçue du produit, le type de produit (génération CE), le goût préféré, la présence de nicotine ou non et la raison de son utilisation(1).

Les pharmaciens d'officine pourraient avec l'ensemble des acteurs dans la prévention et la lutte contre le tabagisme participer au recueil de ces différentes catégories de données sur des « cohortes de patients » motivés lors de la mise en place d'entretiens personnalisés sur le sevrage tabagique.

## **9. Cigarette électronique et populations particulières.**

### **9.1. Enfants, adolescents et usage de la cigarette électronique.**

En France, l'utilisation de la CE a émergé et s'est répandue parmi les adolescents qui, avec les jeunes adultes, s'avèrent particulièrement concernés par l'usage de ce produit. Selon l'OFDT, les études nationales ESCAPAD sont réalisées sur les jeunes tous les 3 ans. Ces études permettent d'avoir un aperçu des usages et la consommation de tabac chez la jeunesse toujours sur la base de questionnements standardisés. L'âge moyen d'expérimentation de la première CC recule depuis 2014 passant de 14 ans à 14.4 ans en 2017. L'expérimentation observé de la CE reste à peu près stable à 52,4 % en 2017 contre 53,3 % en 2014. L'expérimentation de la CE s'est faite en moyenne à 15 ans et 5 mois, c'est-à-dire un an après l'expérimentation de la CC(157).

En 2014, les jeunes de 15 ans étaient 45 % à avoir expérimenté la cigarette électronique. La même année, plus de la moitié (53,3 %) des adolescents de 17 ans avaient déjà expérimenté la cigarette électronique (56,5 % des garçons et 49,9 % des filles), 2,5 % déclarant vapoter quotidiennement(12).

En 2017, parmi les adolescents de 17 ans, on est sur les mêmes taux d'expérimentation qu'en 2014 avec 4% d'utilisation pure(157). L'usage de la cigarette électronique demeure néanmoins occasionnel : 35 % des expérimentateurs se sont contentés d'essayer, notamment les filles (soit 40 %, contre 30 % des garçons). L'usage dans le mois a diminué de 5 points par rapport à 2014 et le « vapotage » quotidien reste quasi inexistant (1,9 %)(5).

Une méta-analyse aux Etats-Unis en 2017 a relevé que la CE pouvaient être considérée comme un facteur de risque de l'initiation vers la consommation

de CC chez les jeunes et adolescents(158). Les effets respiratoires fréquemment rapportés chez l'adolescent usager de la CE sont la toux et les sibilances et chez les asthmatiques une augmentation des exacerbations. Actuellement, il ne faut pas recommander aux jeunes l'utilisation de ce produit, notamment ceux qui sont fumeurs, d'autant plus ceux qui ont des pathologies respiratoires ou cardiaques associées. Les recommandations du sevrage tabagique chez les jeunes ne sont pas indiquées chez les moins de 18 ans(159).

## **9.2.Grossesse et usage de la cigarette électronique.**

A ce jour, il n'y a aucune preuve formellement établie des effets de la CE au niveau de la grossesse et du fœtus(159). Cependant, face à la composition de la CE contenant notamment de la nicotine, des effets respiratoires et cardiaques néfastes sont probables sur le fœtus. L'exposition à la nicotine est connue pour altérer le développement des poumons et augmenter le taux de prématurité. Des gènes de susceptibilité sur les récepteurs  $\alpha 5$  nicotiques chez la mère peuvent augmenter ce risque. L'effet de la nicotine est aussi retrouvé chez le fœtus par up-regulation dose dépendante des récepteurs  $\alpha 7$  nAChR pulmonaires(160). L'utilisation de la CE chez la femme enceinte doit se faire accompagner d'une explication sur les risques potentiels encourus. Le recours aux TNS n'est envisageable qu'après échec des solutions alternatives et des thérapies cognitivo-comportementales. Les femmes enceintes peuvent être également supplémentées en vitamine C le long de la grossesse pour contrebalancer les effets des ROS induits par l'exposition prolongée à la nicotine(160).

## **9.3.Cigarette électronique et déclaration des événements liés à son usage.**

L'exposition accidentelle ou intentionnelle aux e-liquides (par ingestion, contact oculaire ou cutané) peut mener à des effets indésirables tels que des crises d'épilepsie, des lésions par anoxie cérébrale, des vomissements et de l'acidose lactique. L'ingestion ou l'injection d'e-liquide intentionnelle ou accidentelle peut être potentiellement fatale(159). Pour la France qui bénéficie de critères de qualité pour la fabrication de ce type de produit, on doit toujours se référer à la quantité ingérée de nicotine (en mg/mL) présente sur l'étiquette des e-liquides. Tout événement indésirable concernant l'usage de la CE est déclaré aux centres d'addictologie ou aux centres anti-poisons référents.

## **10. Conclusion générale en santé publique.**

Selon les Académies nationales des sciences, de l'ingénierie et de la médecine (« National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine » ou NASEM), les études standardisées randomisées contrôlées (RCT) ou de cohorte prospectives longitudinales sont celles qui apportent le plus de preuves robustes actuellement. Dans un rapport de 2018 intitulé 'Public Health consequences of e-cigarettes'', les NASEM reconnaissent l'utilisation de la CE comme n'étant pas complètement sûre mais peut être considérée comme une option si le switch avec les CC est total. Il n'y a toujours pas assez de preuves scientifiques pour la recommander officiellement comme produit efficace dans la réduction du tabagisme. Les non-fumeurs peuvent être exposés à des particules volatiles de nicotine et parfois des microparticules en fonction des modèles et de la qualité du e-liquide. Ce risque d'aérosolisation est toutefois considéré comme négligeable en comparaison aux CC, il n'existe selon l'avis du CRIVAPE aucun « vapotage qualifié de passif ». Selon la FDA et les NASEM, l'utilisation de la CE de manière récréative pourrait pousser la jeunesse à plonger dans l'utilisation de la CC une fois adultes, position qui doit être adoptée par tout professionnel de santé de déconseiller son usage pour cette population. Les

NASEM ont conclu cependant que sur la base des données déjà recueillies et en considérant le switch total évoqué des CC vers la CE, que les utilisateurs de CE peuvent adopter cette « stratégie de réduction des risques » d'exposition. Ils doivent signaler ce comportement qui n'est bénéfique uniquement que sur le court terme et doivent être accompagnés.

La position anglaise est plus avant-gardiste. Le Public Health England (PHE) considère que l'utilisation de la CE est 95 % moins nocive que la CC. Le risque induit par les effets de la nicotine est établi comme secondaire avec la célèbre maxime « les gens fument pour la nicotine mais meurent à cause des goudrons ».

Cependant, la CE peut engendrer un risque de dépendance de niveau de preuve moyen. La sévérité de la dépendance est inférieure que celle des CC mais n'est pas négligeable(159). Si elle n'est pas prise en charge, un nouveau risque émerge pour beaucoup d'utilisateurs de CE qui n'étaient pas abstinents. Ces derniers se retrouvent "dual-users" c'est-à-dire utilisant à la fois la CE et la CC, cette association délétère sur le long terme constitue un problème de santé publique. Cette catégorie fait partie avec les fumeurs très dépendants poly-fumeurs des catégories où le risque de rechute est le plus élevé. Cette population doit devenir la cible future des acteurs de santé publique sur le terrain pour l'amélioration de la prise en charge des toxicomanies. Concernant la France et l'Europe, la réglementation de ces CE est en cours de réalisation. Il s'agit d'un véritable chantier d'avenir dont les normes sont en train d'être généralisées au niveau français et européen d'ici les prochaines années pour chaque partie constituant la CE. Bien que des preuves scientifiques veulent s'accorder sur sa moindre toxicité au court terme, la CE a été bien reconnue en 2019 par l'OMS comme étant un « produit potentiellement nocif » dont l'utilisation peut s'avérer dangereuse pour la santé des populations. Aux Etats-Unis, les cas EVALI rapportés de « mésusage » de ce type de produit doivent conduire à un changement de mode de pensée et nous faire réagir pour ne pas produire les mêmes erreurs. Dès lors qu'un produit de consommation courante n'est plus

considéré « comme les autres », au vu de sa dangerosité certaine, il doit être réévalué par des autorités compétentes. Si sa place et son efficacité devaient se confirmer par des études plus puissantes, les recommandations d'utilisation devraient inclure un usage limité dans le temps comme pour les autres moyens de substitution soit entre minimum de 3 mois pour 25% de chances d'arrêt(161) à 6 mois. Pour les anciens fumeurs nécessitant un usage de plus longue durée notamment discuter du fait qu'il est préférable, à long terme, soit de diminuer sa consommation de e-liquide, soit de poursuivre par l'utilisation d'un TNS, plutôt que de risquer de sombrer à nouveau dans la spirale du tabagisme.

### **10.1. Accidents liés à la mauvaise utilisation de la cigarette électronique et pratique du DIY.**

Avis rendu en 2019 sur les cas de décès dus au vapotage aux États-Unis :

Le pic des cas EVALI a été atteint en septembre 2019 avec 215 patients(162). Selon la SFT, ces cas EVALI ont concerné 1888 personnes à la date du 31 octobre 2019 dont 37 décès(163) (2668 cas au 14 janvier 2020(162)). Ils sont liés aux liquides que certains utilisateurs de CE ont mis dans leur réservoir. Dans 75-80% des cas, ces liquides étaient fabriqués ou achetés hors du commerce officiel et contenaient des huiles de cannabis pour 82 %(162), du cannabis synthétique ou d'autres produits assimilés et souvent associés à de l'acétate de vitamine E comme agent épaississant. Ces produits sont formellement interdits dans les liquides pour CE en Europe et en France. Plus de la moitié des cas 57%, ont utilisé une CE contenant de la nicotine.

Le DIY ou « do it yourself » est une pratique qui consiste à mélanger plusieurs produits ou saveurs pour constituer un e-liquide de composition unique. Il s'agit d'une forme de détournement d'usage du produit c'est-à-dire dans le cadre d'un « usage récréationnel » et contraire à l'objectif d'arrêt de la consommation du tabac. En absence d'identification de l'agent

ou des agents causaux provoquant ces pneumopathies, il est recommandé de n'utiliser que les liquides commercialisés, réglementés, de ne pas acheter des liquides dans la rue et de ne pas utiliser des huiles de cannabis ou d'autres produits non commercialisés et de ne pas pratiquer le DIY. A date en France, l'ANSES a affirmé qu'aucun des e-liquides commercialisés en France ne posait de problème sanitaire.

## **10.2.Rôles du pharmacien d'officine en santé publique.**

D'après l'article L.1411-11 du code de la santé publique, le pharmacien d'officine a premièrement attribué dans ses missions un rôle historique d'orientation dans le système de soins. Dans le sevrage tabagique, il doit orienter obligatoirement vers une consultation médicale les fumeurs dépressifs ou ayant des antécédents dépression, les fumeurs ayant une pathologie lourde associée (diabète, HTA, BPCO) et les fumeurs très fortement dépendants à la nicotine, les fumeurs présentant une co-addiction, les fumeurs souhaitant directement arrêter à l'aide du Bupropion ou de la Varénicline, les femmes enceintes en échec qui ne peuvent arrêter seules de fumer, les adolescents et demain ceux utilisant la CE.

En pratique, la position du pharmacien en santé publique n'est pas clairement explicite. Elle doit l'être davantage et s'affirmer en montrant l'implication du pharmacien dans une prise en charge centrée sur le malade en tant que professionnel de santé accessible et bénéficiant de la confiance de ses patients.

D'après l'Article R4235-2 du code de la santé publique : "le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie..." et notamment la dépendance ce qui est souvent le cas constaté chez les utilisateurs à long terme de la CE contenant de la nicotine.

D'après l'Article R 4235-11 du code de la sante publique, le pharmacien a le devoir d'actualiser en permanence ses connaissances. Il doit permettre la continuité du discours de la chaîne de santé notamment avec les autres professionnels du corps médical. Il doit être le poursuiveur et dans certains cas l'initiateur d'un discours de santé cohérent. Il doit sans cesse s'adapter à de "nouvelles compétences" pour optimiser et accélérer le fonctionnement du système de santé notamment dans les zones de désertification médicale car la demande ira croissante. Concernant l'usage de la CE sur le terrain, il s'agit au pharmacien d'apporter avec tact et mesure la qualité et la quantité d'information nécessaire à chaque patient. Le principe de précaution actuellement prévaut en renvoyant toute demande non suivie d'une ordonnance concernant la légitimité de la CE avec nicotine vers un avis médical ou spécialisé (buralistes). Cependant uniquement dans le cadre du sevrage tabagique, l'analyse EBM serait préférable dans les deux cas suivants :

- Demande de transition de la cigarette à la cigarette électronique dans le but d'arrêt total de consommation du tabac pour éviter l'émergence de « dual-users » ou « fumeurs-vapoteurs » (utilisateurs concomitants de CC et CE).
- Après échec des toutes recommandations validées pour reprise de tentative de sevrage

Dans la pratique de la tabacologie à l'officine, son usage ne peut être déconseillé à court terme en vue d'une réduction des risques prônée par les instances sanitaires. L'avis pharmaceutique dans ces deux situations doit être appuyé par un accord médical et également lors de protocoles de coopération. L'association de la CE avec un autre substitut nicotinique ne devrait pas être défavorisé au vu de l'état actuel des connaissances. Un comité de 11 experts français a statué en 2017 les recommandations cliniques qu'il faudrait respecter en fonction des différents cas rencontrés(164). (Figure 40)

<b>Situation</b>	<b>Attitude proposée</b>
<b>Les fumeurs qui envisagent d'utiliser les e-cigarettes pour arrêter de fumer</b>	Expliquer et fournir des méthodes médicales efficaces, tout en restant ouvert à la demande de l'utilisation des e-cigarettes
<b>Les utilisateurs d'e-cigarette (« vapoteurs ») qui restent utilisateurs de cigarettes de tabac (fumeur-vapoteur)</b>	<i>Pour éliminer la prise de nicotine fumée, l'adaptation des e-liquides ou des autres paramètres de vapotage, aussi bien que l'ajout de substituts nicotiniques, peuvent aider à sortir de ce statut instable de fumeur-vapoteur</i>
<b>Les fumeurs en phase d'arrêt du tabac qui ne peuvent éliminer les dernières cigarettes</b>	L'adaptation des doses de substituts nicotiniques en patch ou forme orale, ou un vapotage adapté, peuvent aider à abandonner les dernières cigarettes
<b>Les vapoteurs qui ne peuvent pas arrêter de vapoter malgré leur désir de le faire</b>	Les professionnels de santé peuvent aider à quitter l'e-cigarette comme ils peuvent aider à quitter les substituts nicotiniques oraux chez les utilisateurs à long terme, alors qu'il n'y a pas de protocole établi
<b>Les ex-fumeurs ou anciens vapoteurs à très long terme</b>	Ils ne doivent pas utiliser l'e-cigarette, sauf s'il y a un risque de rechute au tabac

Figure 40 : Situations et recommandations issues des guidelines du consensus d'experts français (2017).

De nombreux utilisateurs continuent à fumer tout en vapotant. Cette situation de « dual-use » laisse persister théoriquement les risques du tabagisme suppléés par les éventuels risques du vapotage. Ces « vapo-fumeurs » doivent pouvoir être mieux substitués en nicotine par l'ajout de patches et optimisation de la prise de nicotine et favoriser la transition vers l'usage complet de la CE. Chez les fumeurs sevrés du tabagisme grâce à la CE, un avis médical est recommandé en cas de dépendance persistante à la nicotine. En cas de consommation de CE au-delà de 12 mois après l'arrêt du tabac, l'arrêt est conseillé s'il n'existe aucun risque de retour au tabagisme. Pour les cas de maladies respiratoires chroniques, il est préférable d'utiliser un des traitements médicamenteux recommandés pour

l'arrêt du tabac et remboursés en France : les substituts nicotiniques ou Varénicline, plutôt que l'emploi de la CE(163).

Le pharmacien « addictologue » à l'officine pouvant se retrouver dans des cas similaires notamment lors de consultations en tabacologie. Un recueil minimal de données à caractère scientifique avec un suivi minimum de 6 mois à 1 an devrait s'avérer nécessaire pour ces patients pour recueillir les informations sur le type et nom de la cigarette électronique nicotinique utilisée, le type de e-liquide et le taux de nicotine en mg/mL des flacons, son pays de provenance, la quantité de mL consommée par jour, le nombre de bouffées, la manière de vapoter, ainsi que les effets indésirables ressentis lors de son utilisation. Ces informations devraient être conservées à l'officine à durée indéterminée et pourront être relayée aux autorités compétentes en cas de demande. Aucun dispositif de recueil des données n'est mis en place officiellement par les instances sanitaires hormis le recueil « intra-muros » des effets indésirables par les fabricants de CE eux-mêmes.

Les déclarations d'événements indésirables après usage de la CE peuvent passer par le ministère chargé de la santé(Figure 41).

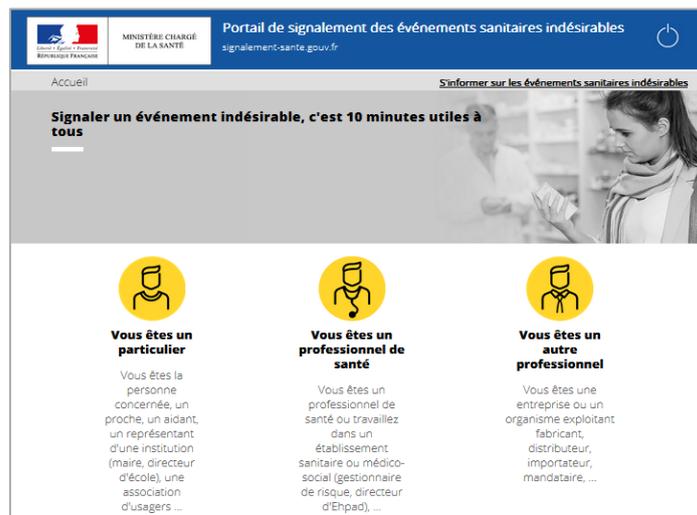


Figure 41 : Portail de signalement d'un effet secondaire dès suite de l'utilisation d'une CE à l'adresse : [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/choixSignalementPS](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/choixSignalementPS) .

La CE nicotinique ne peut pas figurer en première intention dans le l'accompagnement du sujet tabagique. Il est donc suggéré en premier lieu d'éviter son utilisation chez les jeunes moins de 18 ans, les non-fumeurs et les femmes enceintes.

La Société Savante Française de Tabacologie recommande d'une manière générale aux patients de :

- Ne pas utiliser des produits commandés sur internet et préférer les boutiques spécialisées.
- De passer par la déclaration de tout événement indésirable ressentis aux centres antipoisons, aux centres d'addictovigilance ou encore via l'ANSES comme sus-mentionné(165).

Pour être accepté par les pouvoirs publics et généralisé dans nos pratiques pour la prise en charge des patients, il faut garder à l'esprit que le vapotage doit être considéré comme "une porte de sortie du tabagisme et non comme une porte d'entrée vers le tabagisme"(5).

### **10.3.Un rapport bénéfice-risque de la cigarette électronique ?**

Le phénomène CE est récent et ne fait que s'amplifier depuis 2014 aux USA et au Royaume-Uni. La tendance n'est pas aussi importante en France même si elle se renforce. Réglementairement parlant, la France suit bien le modèle américain restrictif concernant la CE et applique de manière nationale le « principe de précaution ». Du point de vue de la recherche clinique internationale, le Royaume-Uni et les Etats Unis sont plus avancés que la France sur le sujet. La CE "e-voke" a même été la première « CE médicalisée ciga-like » contenant de la nicotine (10mg) à obtenir le statut de médicament prescriptible en 2016 au Royaume-Uni(166).

En recherche, d'autres pays comme la Nouvelle-Zélande, l'Italie et la Grèce ont aussi été pionniers dans les études pilotes et innovantes mettant en scène la CE. Dans la pratique de l'EBM pour les pharmaciens, il ne faut pas oublier que la CE est utilisée en tant que « thérapeutique » non validée dans l'aide au sevrage tabagique, c'est une alternative dont la valeur scientifique et le rapport bénéfice-risque n'ont pas été clairement établis et dont le statut de médicament ne s'impose pas « encore » en France.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## 11. Bibliographie

1. Pearson JL, Hitchman SC, Brose LS, Bauld L, Glasser AM, Villanti AC, et al. Recommended core items to assess e-cigarette use in population-based surveys. *Tob Control*. 17 juin 2017;27(3):341-6.
2. Wang TW, Asman K, Gentzke AS, Cullen KA, Holder-Hayes E, Reyes-Guzman C, et al. Tobacco Product Use Among Adults — United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 9 nov 2018 [cité 27 janv 2020];67. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6744a2.htm>
3. Hon Lik. Cigarette électronique - La revanche de Hon Lik [Internet]. 2015 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.parismatch.com/Actu/Sante/La-revanche-de-Hon-Lik-inventeur-de-la-cigarette-electronique-787878>
4. Chaffee BW. Electronic Cigarettes: Trends, Health Effects and Advising Patients Amid Uncertainty. *J Calif Dent Assoc*. févr 2019;47(2):85-92.
5. Lermenier-Jeannet A, Nézet OL, Palle C, Chyderiotis S, Brisacier A-C, Spilka S. OFDT, Drogues et addictions, données essentielles 2019 : « Tabac, chicha et cigarette électronique ». [Internet]. Paris: OFDT; 2019 p. 5(160-164). (Drogues et addictions - Données essentielles). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf>
6. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med*. 1 juill 2017;177(7):1050-2.
7. Dautzenberg B, Dautzenberg M-D. La cigarette électronique est-elle fiable et efficace ? *La Presse Médicale Elsevier Masson*. 2 juin 2014;43(7-8):858-64.
8. Opus Line. La cigarette électronique en France - Revue d'études scientifiques. avr 2019;84.
9. Pasquereau A, Quatremère G, Guignard R, Andler R, Verrier F, Pourchez J, et al. Baromètre de Santé publique France 2017. Usage de la cigarette électronique, tabagisme et opinions des 18-75 ans. *Saint Maurice : Santé publique France; 2019 juin p. 17p.*
10. Beguin F. Le nombre de fumeurs en baisse, celui des vapoteurs en hausse. *Le Monde.fr* [Internet]. *Le Monde*. 28 mai 2019 [cité 21 oct 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/05/28/le-nombre-de-fumeurs-en-baisse-celui-des-vapoteurs-en-hausse\\_5468289\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/05/28/le-nombre-de-fumeurs-en-baisse-celui-des-vapoteurs-en-hausse_5468289_3224.html)
11. Centre de lutte contre le cancer Léon Berard. Tabagisme et cancers - Risque tabagisme passif, tabac, cancer du poumon, cancer du fumeur, tumeur de la plèvre | Cancer et environnement. [Internet]. 2018 [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/267-Tabac.ce.aspx>
12. Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard J-B, et al. Consommation de tabac et usage de cigarette électronique en France (Smoking and vaping in France). *Rev Mal Respir*. juin 2018;35(6):673-85.

13. Bonaldi C, Boussac M, Nguyen-Thanh V. Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015. Saint Maurice : Santé Publique France. 28 mai 2019;(15)(Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire):7 (278-84).
14. Hill C, Laplanche A. Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques. Villejuif: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 2003 p. 3 (98-100). Report No.: 22-23.
15. OFDT. Tabac : évolution de l'usage occasionnel ou régulier parmi les 18-75 ans [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/tabac-evolution-de-lusage-occasionnel-ou-regulier-parmi-les-18-75-ans/>
16. Andler R, Richard J, Guignard R, Quatremère G, Verrier F, Gane J, et al. Baisse de la prévalence du tabagisme quotidien parmi les adultes : résultats du Baromètre de Santé publique France 2018. [Internet]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 2019 mars p. 7 (271-277). Report No.: (15). Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/15/2019\\_15\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/15/2019_15_1.html)
17. Guignard R, Richard J-B, Pasquereau A, Andler R, Arwidson P, Smadja O, et al. Tentatives d'arrêt du tabac au dernier trimestre 2016 et lien avec mois sans tabac : premiers résultats observés avec le baromètre santé 2017. [Internet]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 2018 mai p. 6 (298-303). Report No.: 14-15. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/14-15/2018\\_14-15\\_6.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/14-15/2018_14-15_6.html)
18. Béziau S, Dunand N, Pelé T, Poirson P. SOVAPE- Enquête sur le vapotage pendant le Mois SansTabac 2017 [Internet]. 2018 mai [cité 7 sept 2020] p. 55. Disponible sur: <https://www.sovape.fr/wp-content/uploads/2020/04/SOVAPE-Rapport-VapoteursMoisSansTabac2017-w.pdf>
19. Santé Publique France. Baromètres de Santé publique France [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france>
20. Pasquereau A, Andler R, Guignard R, Richard J, Arwidson P, Nguyen-Thanh V, et al. La consommation de tabac en France : premiers résultats du baromètre santé 2017. [Internet]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire; 2018 mai p. 9 (265-273). Report No.: 14-15. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/14-15/2018\\_14-15\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/14-15/2018_14-15_1.html)
21. Center for disease control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults in the United States : Smoking and Tobacco Use [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/adult\\_data/cig\\_smoking/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking/index.htm)
22. Dai H, Leventhal AM. Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. JAMA. 12 nov 2019;322(18):1824-7.
23. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. [Internet]. Atlanta, GA: U.S. 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; 2020 p. 700. Disponible sur: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>
24. McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. Vaping in England, an evidence update summary, February 2019. A report commissioned by Public Health England. London: Public Health England. [Internet]. GOV.UK. 2019 [cité 22 sept 2020]. Disponible sur:

<https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-an-evidence-update-february-2019/vaping-in-england-evidence-update-summary-february-2019>

25. Cornish D, Brookman A, Horton M, Scanlon S. Adult smoking habits in the UK 2018 - Office for National Statistics [Internet]. Office for national Statistics. 2019 [cité 27 janv 2020]. Disponible sur:  
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/bulletins/adultsmokinghabitsingreatbritain/2018>
26. Action on Smoking and Health. Fact Sheet : Use of e-cigarettes among young people in Great Britain. June 2019. [Internet]. ASH; 2019. Disponible sur: <https://ash.org.uk/wp-content/uploads/2019/06/ASH-Factsheet-Youth-E-cigarette-Use-2019.pdf>
27. Description du vaporisateur personnel. [Internet]. Tabac et Liberté : aide au sevrage tabagique. 2017 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.tabac-liberte.com/e-cig-vape/description-vaporisateur-personnel/>
28. Bamberger C, Deiss V, Gros S. Comment fonctionnent les produits du vapotage. *Revue de Pneumologie Clinique*. juin 2018;74(3):181-7.
29. Martin B. The 4 Generations of Electronic Cigarettes [Internet]. *Eciglopedia articles*. 2015 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://eciglopedia.com/the-4-generations-of-electronic-cigarettes/>
30. Mc Neill A, Brose L, Calder R, Hitchman S, Hajek P, McRobbie H. *Ecigarettes an evidence update, A report commissioned by Public Health England*. [Internet]. King's College London - University of London: Public Health England; 2015 août p. 113. Disponible sur:  
[https://www.nicopure.com/wp-content/uploads/2016/01/Ecigarettes\\_an\\_evidence\\_update\\_A\\_report\\_commissioned\\_by\\_Public\\_Health\\_England\\_FINAL.pdf](https://www.nicopure.com/wp-content/uploads/2016/01/Ecigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf)
31. Dubois G, Goullé J-P, Costentin J, Allilaire J-F, Dirheimer G, Dreux C, et al. La cigarette électronique permet-elle de sortir la société du tabac ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. févr 2015;199(2-3):363-9.
32. Schroeder MJ, Hoffman AC. Electronic cigarettes and nicotine clinical pharmacology. *Tob Control*. mai 2014;23(suppl 2):ii30-5.
33. Hajek P, Przulj D, Phillips-Waller A, Anderson R, McRobbie H. Initial ratings of different types of e-cigarettes and relationships between product appeal and nicotine delivery. *Psychopharmacology*. avr 2018;235(4):1083-92.
34. Rigaud A, Basset B, Lecas F. *De l'enthousiasme à la prudence* [Internet]. Paris: Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie; 2017 févr p. 20. Report No.: 22. Disponible sur: [https://www.grea.ch/sites/default/files/mois\\_sans\\_tabac\\_anpaa.pdf](https://www.grea.ch/sites/default/files/mois_sans_tabac_anpaa.pdf)
35. Truman P, Stanfill S, Heydari A, Silver E, Fowles J. Monoamine oxidase inhibitory activity of flavoured e-cigarette liquids. *NeuroToxicology*. 1 déc 2019;75:123-8.
36. Herrington JS, Myers C. Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles. *Journal of Chromatography A*. 30 oct 2015;1418:192-9.
37. Dautzenberg B, Dautzenberg M-D. La cigarette électronique est-elle fiable et efficace ? *La Presse Médicale*. juill 2014;43(7-8):858-64.

38. Institut National de Recherche et de Sécurité. Propylène-glycol fiche toxicologique inrs n°226. [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/fichetox>
39. Briand P. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'innocuité de la glycérine utilisée en tant que matière première en alimentation animale pour toutes espèces. [Internet]. Afssa; 2007. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2007sa0013.pdf>
40. Williams M, Li J, Talbot P. Effects of Model, Method of Collection, and Topography on Chemical Elements and Metals in the Aerosol of Tank-Style Electronic Cigarettes. *Sci Rep.* 27 sept 2019;9(1):1-14.
41. Olmedo Pablo, Goessler Walter, Tanda Stefan, Grau-Perez Maria, Jarmul Stephanie, Aherrera Angela, et al. Metal Concentrations in e-Cigarette Liquid and Aerosol Samples: The Contribution of Metallic Coils. *Environmental Health Perspectives.* 21 févr 2018;126(2):11.
42. Villa A. Cuivre - Manganèse - Sélénium [Internet]. DIU Toxicologie - Hôpital Fernand Widal; 2017. Disponible sur: [http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU\\_Tox\\_Med\\_2017\\_2018/20180302/DIU\\_Tox\\_Med\\_2017\\_18\\_A\\_Villa\\_Cuivre\\_Manganese\\_Selenium.pdf](http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2017_2018/20180302/DIU_Tox_Med_2017_18_A_Villa_Cuivre_Manganese_Selenium.pdf)
43. Kuhm C, Schuurmans MM. Fiche d'information à l'intention des médecins - Fiche n° 6: Cigarette électronique. *Primary and Hospital Care.* 10 oct 2018;18(19):343-7.
44. Cravo Ana S. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 15 nov 2016;81:S1-14.
45. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 14 févr 2019;380(7):629-37.
46. Middlekauff HR. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 1 avr 2020;30(3):133-40.
47. Olfert IM, DeVallance E, Hoskinson H, Branyan KW, Clayton S, Pitzer CR, et al. Chronic exposure to electronic cigarettes results in impaired cardiovascular function in mice. *J Appl Physiol (1985).* 1 mars 2018;124(3):573-82.
48. Garcia PD, Gornbein JA, Middlekauff HR. Cardiovascular autonomic effects of electronic cigarette use: a systematic review. *Clin Auton Res.* 1 déc 2020;30(6):507-19.
49. Lee AC, Chakladar J, Li WT, Chen C, Chang EY, Wang-Rodriguez J, et al. Tobacco, but Not Nicotine and Flavor-Less Electronic Cigarettes, Induces ACE2 and Immune Dysregulation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 juill 2020 [cité 13 déc 2020];21(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432384/>
50. Itoh M, Aoshiba K, Herai Y, Nakamura H, Takemura T. Lung injury associated with electronic cigarettes inhalation diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Respirol Case Rep* [Internet]. 17 nov 2017 [cité 29 nov 2020];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757588/>
51. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* [Internet]. 6 juill 2018 [cité 29 nov 2020];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040540/>

52. Song M-A, Reisinger SA, Freudenheim JL, Brasky TM, Mathé EA, McElroy JP, et al. Effects of Electronic Cigarette Constituents on the Human Lung: A Pilot Clinical Trial. *Cancer Prev Res [Internet]*. 1 janv 2019 [cité 9 déc 2019]; Disponible sur: <https://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/early/2019/10/11/1940-6207.CAPR-19-0400>
53. Song M-A, Freudenheim JL, Brasky TM, Mathe EA, McElroy JP, Nickerson QA, et al. Biomarkers of Exposure and Effect in the Lungs of Smokers, Non-Smokers and Electronic Cigarette Users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. févr 2020;29(2):443-51.
54. 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*. déc 2016;71(12):1119-29.
55. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail. Evaluation des dangers de la nicotine. [Internet]. Maisons-Alfort: ANSES; 2015 janv p. 34. Report No.: 2014-SA-0130. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2014sa0130Ra.pdf>
56. Institut National de Recherche et de Sécurité. Nicotine fiche toxicologique n°312. [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_312](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_312)
57. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Clinics in Dermatology*. 1 sept 1998;16(5):557-64.
58. Yang J, Chen Y, Liu Z, Yang L, Tang J, Miao M, et al. Differences between the binding modes of enantiomers S/R-nicotine to acetylcholinesterase. *RSC Adv*. 9 janv 2019;9(3):1428-40.
59. Youssef ME, Moustafa Y, Abdelrazek H. Molecular mechanisms of  $\alpha 7$ -nAChR-mediated anti-inflammatory effects. *IJPP*. 6 oct 2020;64(3):158-73.
60. Rangarajan S, Rezonzew G, Chumley P, Fatima H, Golovko MY, Feng W, et al. COX-2-derived prostaglandins as mediators of the deleterious effects of nicotine in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology [Internet]*. 5 févr 2020 [cité 6 janv 2021]; Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00407.2019>
61. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L. Activation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *Journal of Neuroinflammation*. 25 janv 2005;2(1):4.
62. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Electronic Cigarette Use. *Trends Cardiovasc Med*. août 2016;26(6):515-23.
63. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1 nov 2018;315(5):R895-906.
64. Andersson K, Jansson A, Kuylenstierna F, Eneroth P. Nicotine and its major metabolite continine have different effects on aldosterone and prolactin serum levels in the normal male rat. *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology*. 1 avr 1993;228(5):305-12.

65. Andersson K, Arner P. Systemic nicotine stimulates human adipose tissue lipolysis through local cholinergic and catecholaminergic receptors. *International Journal of Obesity*. août 2001;25(8):1225-32.
66. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biological Psychiatry*. 1 févr 2001;49(3):258-67.
67. Allain P. Acétylcholinomimétiques directs [Internet]. *Pharmacorama*. 2016 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-cholinergique/acetylcholinomimetiques-directs/>
68. Duthon VB, Ozturk M, Menetrey J, El-Achachi S. Effets délétères du tabagisme sur l'appareil musculo-squelettique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-437/Effets-deleteres-du-tabagisme-sur-l-appareil-musculo-squelettique>
69. Bates C, Jarvis M, Connolly G. Les additifs du tabac. L'ingénierie de la cigarette et la dépendance à la nicotine. [Internet]. *stop-tabac.ch*; 2005. Disponible sur: [http://www.stoptabac.ch/fr/Additifs/corr\\_brochure.pdf](http://www.stoptabac.ch/fr/Additifs/corr_brochure.pdf)
70. Inserm. Tabac – Comprendre la dépendance pour agir. Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la nicotine.pdf [Internet]. Paris; 2004 p. 29-44. Report No.: XII-473 p.-(Expertise collective).- <http://hdl.handle.net/10608/149>". Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/149/?sequence=8>
71. Sailer S, Sebastiani G, Andreu-Fernández V, García-Algar O. Impact of Nicotine Replacement and Electronic Nicotine Delivery Systems on Fetal Brain Development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2019;16(24):5113.
72. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/)
73. Faure P, Mourot A. 77. Les récepteurs nicotiniques. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 566-73. (Traités; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traité-d-addictologie--9782257206503-p-566.htm>
74. Monod J, Wyman J, Changeux J-P. On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *Journal of Molecular Biology*. 1 mai 1965;12(1):88-118.
75. Durand-de Cuttoli RD. Modulation nicotinique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale: une approche optogénétique et opto-pharmacologique. [Internet]. *Neurosciences [q-bio.NC]*. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT: 2018SORUS421.tel-02410193; 2018. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02410193/document>
76. Cooper SY, Henderson BJ. The Impact of Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Flavors on Nicotinic Acetylcholine Receptors and Nicotine Addiction-Related Behaviors. *Molecules* [Internet]. 15 sept 2020 [cité 10 juin 2021];25(18). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571084/>
77. Cartereau A. Caractérisation des sous-types de récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et étude de la modulation de leurs profils pharmacologiques par les insecticides néonicotinoïdes. [Internet]. Université d'Orléans; 2018. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02102664>

78. Lukas RJ, Changeux J-P, Novère N le, Albuquerque EX, Balfour DJK, Berg DK, et al. International Union of Pharmacology. XX. Current Status of the Nomenclature for Nicotinic Acetylcholine Receptors and Their Subunits. *Pharmacol Rev.* 1 juin 1999;51(2):397-401.
79. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol.* août 2017;14(8):447-56.
80. Gao F, Chen D, Ma X, Sudweeks S, Yorgason JT, Gao M, et al. Alpha6-containing nicotinic acetylcholine receptor is a highly sensitive target of alcohol. *Neuropharmacology.* 1 mai 2019;149:45-54.
81. Grupe M, Grunnet M, Bastlund JF, Jensen AA. Targeting  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptors in Central Nervous System Disorders: Perspectives on Positive Allosteric Modulation as a Therapeutic Approach. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* mars 2015;116(3):187-200.
82. Seguela P, Wadiche J, Dineley-Miller K, Dani J, Patrick J. Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain alpha 7: a nicotinic cation channel highly permeable to calcium. *J Neurosci.* 1 févr 1993;13(2):596-604.
83. Medjber K. Etude de l'implication des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine dans le développement des cancers pulmonaires non à petites cellules. [Internet]. Reims Champagne-Ardenne; 2012. Disponible sur: <https://www.theses.fr/163903441>
84. Hollenhorst MI, Lips KS, Weitz A, Krasteva G, Kummer W, Fronius M. Evidence for Functional Atypical Nicotinic Receptors That Activate  $K^+$ -Dependent  $Cl^-$  Secretion in Mouse Tracheal Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* janv 2012;46(1):106-14.
85. Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. *The Lancet.* 29 mars 2003;361(9363):1069-70.
86. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 3 avr 2008;452(7187):633-7.
87. Hengen M, Roux S, Ballu Y, Diemunsch S, Noll E, Kemmel V. Pharmacocinétique de la nicotine après vapotage : étude animale. Palais des Congrès Paris, Les hopitaux Universitaires de Strasbourg. 27 sept 2018;1.
88. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep.* 26 févr 2014;4(1):1-7.
89. Cigarette et e-liquide : Calculez votre consommation de nicotine [Internet]. HappeSmoke : La cigarette électronique en toute simplicité. 2014 [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.happesmoke.com/blog/calculez-votre-taux-de-nicotine-pour-e-liquide/>
90. Berlin I, Dautzenberg B, Lehmann B, Palmyre J, Liégey E, De Rycke Y, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, multicentre trial comparing electronic cigarettes with nicotine to varenicline and to electronic cigarettes without nicotine: the ECSMOKE trial protocol. *BMJ Open.* mai 2019;9(5):12.

91. Organisation Mondiale de la Santé. Tabac, Nouveaux produits du tabac et produits contenant de la nicotine. [Internet]. 2020 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
92. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. [Internet]. HAS; 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations\\_-\\_arret\\_de\\_la\\_consommation\\_de\\_tabac.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations_-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf)
93. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 [cité 18 mai 2021];(5). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub5/abstract>
94. Henningfield JE. Nicotine Medications for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*. 2 nov 1995;333(18):1196-203.
95. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Patchs de nicotine : ne pas changer de marque si le patient est équilibré. Point d'Information. [Internet]. 2018 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Patchs-de-nicotine-ne-pas-changer-de-marque-si-le-patient-est-equilibre-Point-d-Information>
96. E-Voke 10 mg electronic inhaler. [Internet]. Drugs.com. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/uk/e-voke-10-mg-electronic-inhaler-leaflet.html>
97. Pfizer LAB-0344-4.0. Nicotrol®NS Notice FDA [Internet]. 2010. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020385s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020385s010lbl.pdf)
98. Jacob C, Polak T. Agents for Treatment of Withdrawal and Dependency: Varenicline. In: Riederer P, Laux G, Mulsant B, Le W, Nagatsu T, éditeurs. *NeuroPsychopharmacotherapy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 14 juin 2021]. p. 1-32. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1\\_350-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_350-1)
99. Tonstad S, Arons C, Rollema H, Berlin I, Hajek P, Fagerström K, et al. Varenicline: mode of action, efficacy, safety and accumulated experience salient for clinical populations. *Current Medical Research and Opinion*. 3 mai 2020;36(5):713-30.
100. Kurosawa T, Higuchi K, Okura T, Kobayashi K, Kusuhara H, Deguchi Y. Involvement of Proton-Coupled Organic Cation Antiporter in Varenicline Transport at Blood-Brain Barrier of Rats and in Human Brain Capillary Endothelial Cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 sept 2017;106(9):2576-82.
101. Cespharm, Le Maitre B. Prise en charge de l'arrêt du tabac : conseiller et accompagner ; rôle du pharmacien. [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Prise-en-charge-de-l-arret-du-tabac-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>
102. Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CB, et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav*. déc 2008;32(6):664-75.

103. Paitraud D. Sevrage tabagique : la vitesse du métabolisme de la nicotine influencerait sur l'efficacité de la varenicline (étude). [Internet]. VIDAL. 2015 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/14772/sevrage\\_tabagique\\_la\\_vitesse\\_du\\_metabolisme\\_de\\_la\\_nicotine\\_influerait\\_sur\\_l\\_efficacite\\_de\\_la\\_varenicline\\_etude/](https://www.vidal.fr/actualites/14772/sevrage_tabagique_la_vitesse_du_metabolisme_de_la_nicotine_influerait_sur_l_efficacite_de_la_varenicline_etude/)
104. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, Cinciripini P, George TP, Wileyto EP, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 févr 2015;3(2):131-8.
105. Prochaska JJ, Benowitz NL. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction. *Sci Adv* [Internet]. 16 oct 2019 [cité 19 févr 2021];5(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795520/>
106. Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews*. 3 juill 2019;51(3):293-313.
107. Revue Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2019. [Internet]. Prescrire.org; 2019. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/55980/0/NewsDetails.aspx>
108. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 22 avr 2020 [cité 11 oct 2020];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub5/full?highlight=Abstract=cessat%7Ccigarette%7Ccigarette%7Ce%7Csmoking%7Ccessation%7Csmoke%7Ccigaret>
109. Zhong Z, Zhao S, Zhao Y, Xia S. Combination therapy of varenicline and bupropion in smoking cessation: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Comprehensive Psychiatry*. 1 nov 2019;95:6.
110. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA*. 8 janv 2014;311(2):155-63.
111. Tulloch H, Pipe A, Els C, Clyde M, Reid R. Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 7 juin 2016;14:80-80.
112. Windle SB, Filion KB, Mancini JG, Adye-White L, Joseph L, Gore GC, et al. Combination Therapies for Smoking Cessation: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 1 déc 2016;51(6):1060-71.
113. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Varenicline for Smoking Cessation. *Clin Pharmacokinet*. 1 déc 2010;49(12):799-816.
114. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther*. nov 2005;27(11):1685-95.

115. Bassez A. Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes [Internet]. 2012 [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article467>
116. Zhao Y, Xu M, You Z, Li D, Zhou M, Zhu Y, et al. Analysis of Puerarin and Chemical Compositions Changes in Kudzu Root during Growth Period. *Journal of Chemistry*. 25 déc 2014;2014:6.
117. Bastianetto S. Kuzu (ou Kudzu) [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2013 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=kuzu>
118. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MÁ, Altimiras J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam: INTERACTION OF *VALERIANA OFFICINALIS* L. AND LORAZEPAM. *Phytother Res*. déc 2009;23(12):1795-6.
119. Ahmad B, Rehman MU, Amin I, Arif A, Rasool S, Bhat SA, et al. A Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone) [Internet]. Vol. 2015, *The Scientific World Journal*. Hindawi; 2015 [cité 16 nov 2020]. p. e816364. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2015/816364/>
120. Alexandrow MG, Song LJ, Altiok S, Gray J, Haura EB, Kumar NB. Curcumin: A Novel Stat 3 Pathway Inhibitor for Chemoprevention of Lung Cancer. *Eur J Cancer Prev*. sept 2012;21(5):407-12.
121. Bachmeier BE, Killian PH, Melchart D. The Role of Curcumin in Prevention and Management of Metastatic Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 9 juin 2018 [cité 27 déc 2020];19(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032261/>
122. Horvilleur A, Quemoun A-C, Hachette Pratique, Leduc s Editions. Symptômes sevrage du tabac : le coup de pouce de l'homéopathie ! [Internet]. *Pharmacien Giphar*. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/homeopathie/symptomes-arret-tabac-coup-pouce-homeopathie>
123. Novo Navarro P, Landin-Romero R, Guardiola-Wanden-Berghe R, Moreno-Alcázar A, Valiente-Gómez A, Lupo W, et al. 25 years of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): The EMDR therapy protocol, hypotheses of its mechanism of action and a systematic review of its efficacy in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. avr 2018;11(2):101-14.
124. Baleste M. L'apport de l'hypnose médicale dans le sevrage tabagique: à propos d'un cas clinique. [Internet]. Bordeaux; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02267948/document>
125. Aubin H-J, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*. 10 juill 2012;345:e4439.
126. Douchet M-A. Tabagisme et arrêt du tabac en 2019. [Internet]. Paris: OFDT; 2020 févr p. 10. Disponible sur: [https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/tt\\_19bil.pdf](https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/tt_19bil.pdf)

127. Migard C. L'e-cigarette : état des lieux [Internet]. FARES Belgique. 2016 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fares.be/tabagisme/appui-documentaire/ressources/articles/le-cigrette-etat-des-lieux>
128. Jacot Sadowski I, Humair J-P, Cornuz J. Vaporette (ou cigarette électronique) : quelles recommandations pour le fumeur en 2017 ? Revue Médicale Suisse. 7 juin 2017;13(556):1181-5.
129. Ministère des Solidarités et de la Santé. HAS (Haute autorité de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/partenaires/article/has-haute-autorite-de-sante>
130. Harousseau J-L. AVIS N° 2015.0100/AC/SBPP du 4 novembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé. [Internet]. HAS; 2015. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/a\\_2015\\_0100\\_reponse\\_courrier\\_dgs\\_actualisation\\_rbp\\_tabac.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/a_2015_0100_reponse_courrier_dgs_actualisation_rbp_tabac.pdf)
131. Haut Conseil de la santé publique [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcsp>
132. Haut Conseil de Santé Publique. Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette étendus en population générale. [Internet]. HCSP; 2016. Disponible sur: [https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/controllers/getNoticePDF.php?path=Hcsp/Rapports/2016/hcspa20160222\\_benefrisquecigelectropopgene.pdf](https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/controllers/getNoticePDF.php?path=Hcsp/Rapports/2016/hcspa20160222_benefrisquecigelectropopgene.pdf)
133. OMS | Rapport de l'OMS sur la réglementation des cigarettes électroniques et des produits apparentés [Internet]. WHO. 2014 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/nmh/events/2014/background-e-cigarettes/fr/>
134. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. [Internet]. Geneve: World Health Organization; 2017. 135 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf>
135. Sharpless N. How FDA is Regulating E-Cigarettes. [Internet]. FDA. FDA; 2019 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/how-fda-regulating-e-cigarettes>
136. FCTC-OMS. Conférence des Parties à la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac. Inhalateurs électroniques de nicotine et inhalateurs électroniques ne contenant pas de nicotine [Internet]. Delhi , Inde: WHO; 2016 août p. 13. Report No.: FCTC/COP/7/11. Disponible sur: [https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC\\_COP\\_7\\_11\\_FR.pdf](https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_FR.pdf)
137. Caniard É, Augé-Caumon M-J. Les addictions au tabac et à l'alcool. CESE. 9 janv 2019;02(41119-0002):78.
138. 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 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 127, 32014L0040 avr 29, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2014/40/oj/fra>

139. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail. Les produits du tabac et produits connexes. [Internet]. 2020 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-produits-du-tabac-et-produits-connexes>
140. Société Française de Tabacologie. Au sujet d'une série de cas de pneumopathies aiguës aux États-Unis chez des vapoteurs. [Internet]. SFT; 2019. Disponible sur: [http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/SFT-CP-vape-2019\\_10\\_16.pdf](http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/SFT-CP-vape-2019_10_16.pdf)
141. Cigarettes électroniques [Internet]. AFNOR Normalisation. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://normalisation.afnor.org/thematiques/cigarettes-electroniques/>
142. Organisation Mondiale de la Santé. Groupe D'étude De L'OMS Sur La Réglementation des Produits Du Tabac. [Internet]. 2012 [cité 5 nov 2020] p. 88. Report No.: 4. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78071/9789242209679\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78071/9789242209679_fre.pdf?sequence=1)
143. Ministre des Affaires sociales et de la Santé Touraine M, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Fioraso G. Plan cancer 2014-2019.pdf [Internet]. 2e édition; 2014. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
144. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac. 2015.
145. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Programme national de lutte contre le tabac 2018-2022. [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt\\_def.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt_def.pdf)
146. Association Francophone des Etudiants Des Diplômés et Etudiants en Tabacologie (afdét). Côté tabacologue pharmacien - Tabacologue francophone [Internet]. 2012 [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tabacologie.fr/spip.php?rubrique117>
147. HAS. État des lieux : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. Saint-Denis La Plaine Cedex; 2013 avr [cité 17 oct 2020] p. 92. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
148. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
149. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Tianjing L, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
150. Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. Perspect Clin Res. 2015;6(4):222-4.
151. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clinical Trials. 1 févr 1996;17(1):1-12.
152. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 1 févr 2016;4(2):116-28.

153. Khoudigian S, Devji T, Lytvyn L, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D. The efficacy and short-term effects of electronic cigarettes as a method for smoking cessation: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Public Health*. 1 mars 2016;61(2):257-67.
154. Grabovac I, Oberndorfer M, Fischer J, Wiesinger W, Haider S, Dorner TE. Effectiveness of Electronic Cigarettes in Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 1 avr 2021;23(4):625-34.
155. Oberndorfer M, Grabovac I, Haider S, Dorner TE. Effectiveness of e-cigarettes in smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Public Health [Internet]*. 1 sept 2020 [cité 30 juin 2021];30(Supplement\_5). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.1226>
156. National Institute on Drug Abuse. Supplemental Information for NIDA e-cig [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2018 [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.drugabuse.gov/funding/nida-funding-opportunities/supplemental-information-nida-e-cig>
157. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, Shah J, et al. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. [Internet]. OFDT; 2018. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>
158. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. août 2017;171(8):788-97.
159. Duray Daniel. E-cigarette : état de la question à la lueur de l'étude du Consensus Study Report. janv 2019; *La Revue de la Médecine Générale*(n°359):19-21.
160. Spindel ER, McEvoy CT. The Role of Nicotine in the Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Development and Childhood Respiratory Disease. Implications for Dangers of E-Cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med*. 12 janv 2016;193(5):486-94.
161. Masiero M, Lucchiari C, Mazzocco K, Veronesi G, Maisonneuve P, Jemos C, et al. E-cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res*. 1 janv 2019;21(1):119-26.
162. Krishnasamy VP. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injury — United States, August 2019–January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 24 janv 2020 [cité 29 janv 2020];69. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903e2.htm>
163. Roche Nicolas, Le Faou Anne-Laurence. Informations sur la cigarette électronique utilisée dans un objectif d'aide au sevrage tabagique [Internet]. 2019. Disponible sur: [http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/Vape-SFT\\_SPLF-MoissansTabac-20191101.pdf](http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/Vape-SFT_SPLF-MoissansTabac-20191101.pdf)
164. 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. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2017;34(2):155-64.
165. Berlin I. La cigarette électronique : quels bénéfices, quels risques ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 nov 2019;40(11):705-6.

166. Nancy Kane. e-Voke® electronic cigarette for smoking cessation and reduction. [Internet]. NTAG 2016; 2016. Disponible sur: <http://ntag.nhs.uk/docs/app/e-Voke-electronic-cigarette-Appraisal-Document.pdf>

## 12. Annexe.

### Extrait du preprint d'opinion scientifique : A-7 nAChR Macrophages and Nicotine Approach in Neuroprotection to COVID-19 4 Variables Equation ?

*Version traduite en Français*

---

## De l'approche des macrophages $\alpha$ -7 nAChR et la nicotine dans la neuroprotection aux 4 variables probables dans la Covid-19 ?

**Authors list :** FUCINI Julie<sup>1</sup>, Tafani Jean-Pierre<sup>2</sup>

### **Affiliations :**

<sup>1</sup> Aix-Marseille University, 19-21 boulevard Jean Moulin, faculté de pharmacie, 13385 Marseille CEDEX 05, France;

<sup>2</sup> CSO/CEO APcis Contract Research Organization, 75001 Paris, MEDICEN cluster; ([www.ap6.fr](http://www.ap6.fr))

*Corresponding author :* FUCINI Julie, Aix-Marseille Univ, faculté de pharmacie, 19-21 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille, France ; [email : julie.fucini@etu.univ-amu.fr](mailto:julie.fucini@etu.univ-amu.fr)

### **Résumé :**

L'infection par Covid-19 pourrait-elle être traitée sans antiviraux ?

La voie cholinergique est connue depuis longtemps dans la régulation de l'inflammation. L'ACE2 est le premier récepteur connu impliqué dans l'entrée du sars-coV2 et probablement régulé à la hausse chez les patients fumeurs classant le comportement tabagique comme un facteur de risque de gravité de la covid-19. Le virus Sars-coV2 ainsi que Sars-coV induisent des états de micro-hypoxie conduisant à des processus inflammatoires qui aggravent le SDRA dans les poumons et l'ACVD dans le cerveau. Moins d'attention en recherche est basée sur les récepteurs nACh (nAChR) car ils pourraient être activés dans la voie cholinergique et être à l'origine des nombreux syndromes inflammatoires constatés. Les macrophages  $\alpha$ -7 nAChR sont parmi les premiers messagers de l'immunité innée omniprésents dans le corps humain. Ils pourraient également être des initiateurs des états pré-inflammatoires car ils co-expriment à la fois le récepteur R ACE2 sur la membrane cellulaire et le  $\alpha$ -7 nAChR. Un mécanisme similaire est censé être appliqué au SNC et contribuerait à entraîner des dommages indirects et des lésions cérébrales. L'ordre des organes ciblés et les

mécanismes impliqués par la Covid-19 font actuellement l'objet d'un débat. Les poumons sont la première cible directe du virus, mais les corrélations entre d'autres organes ciblés tels que le cœur, les reins, l'intestin, le foie, la moelle osseuse et le cerveau diffèrent selon les patients. En nous concentrant à la fois sur les troubles neurologiques et pulmonaires et les facteurs de risque plausibles qui conduisent au SDRA et à l'ACVD, nous proposons d'éclaircir l'approche nicotinique menant à une source possible de l'apparition du syndrome d'activation macrophagique (MAS) au lien vers HIF-1 $\alpha$ , facteur d'hypoxie tissulaire.

Dans la Covid-19, de nombreux cas ont signalé un début hypoxémique dans le cerveau. HIF-1a est un connecteur qui contribue à l'angiogenèse et à la survie cellulaire via la voie VEGF. La prévention de la tempête cytokinique implique probablement la synthèse de l'HIF-1 $\alpha$  via une éventuelle régulation positive du macrophage via le toll-Like récepteur TLR4. La nicotine et les agonistes  $\alpha$ -7 nAChR. pourraient participer à la réduction de la libération de TNF-a et de cytokine induite par le LPS via le relais TLR4 des macrophages et conduire à une neuroprotection. L'accumulation de HIF-1 $\alpha$  dans les macrophages humains via un mécanisme impliquant la production de ROS pourrait expliquer les facteurs de risques cardiovasculaires observés dans le covid-19.

Ainsi, la résolution de covid-19 est probablement une équation à 4 variables qui nécessite une compréhension premièrement, du déséquilibre ACE2 / ACE. Deuxièmement, du déséquilibre TLR2 / TLR4. Troisièmement, la régulation du connecteur HIF-1a. Quatrièmement, la régulation du  $\alpha$ -7 nAChR.

## **Keywords**

*$\alpha$ -7 nAChR; lung; brain; m1 macrophages; m2 macrophages; cholinergic pathway; sars-coV2; covid-19; ACE2; cytokine storm; neurotropism; neuroprotection; nicotine; smoking; acetylcholine; Ach; Ach agonists; Ach antagonists; cigarette; e cigarette; vagus nerve; ARDS; ACVD; sepsis; MAS, HIF-1a; EPO; CNS.*

## Introduction

L'objectif de cette revue est de fournir des connaissances scientifiques fondées sur des preuves existantes et d'orienter les futurs besoins de recherche sur des domaines ciblés et des traitements clés sur la covid-19. Des études cliniques et des travaux de recherche supplémentaires basés sur la nicotine et ses dérivés pourraient aider à clarifier son rôle dans la réduction des processus inflammatoires et à trouver des solutions pour prévenir le SDRA et le MAS.

## Methodes

Il s'agit d'un travail de recueil des données non exhaustif lancé à partir du 24/04/2020 sur les bases de l'OMS et les bases de données Google Scholar Pubmed et NCBI sur l'ensemble des mots-clés présentés avec le connecteur de recherche « ET ». Il a été arrêté le 2/09/2020 dans sa version online disponible sur le serveur SSRN.

## Focus sur le récepteur $\alpha$ -7 nAch.

Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAchR) constituent un vaste domaine de recherche. Les nAchR sont des récepteurs de canaux ionotropes rapides de la superfamille de la « boucle Cys »<sup>1</sup>. qui se lient à et sont activés par leurs ligands endogènes tels que l'acétylcholine (ACh) et la choline. Ils sont également connus pour se lier à d'autres ligands comme la nicotine<sup>2</sup>. nAchR sont une combinaison de sous-unités. Les possibilités sont composées de 9 sous-unités alpha ( $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3,  $\alpha$ 4,  $\alpha$ 5,  $\alpha$ 6,  $\alpha$ 7,  $\alpha$ 8,  $\alpha$ 9 et  $\alpha$ 10) et de 3 sous-unités bêta ( $\beta$ 2,  $\beta$ 3 et  $\beta$ 4). Ces sous-unités s'associent en homopentamérique composé de 5 sous-unités identiques ( $\alpha$ 7,  $\alpha$ 8 et  $\alpha$ 9) ou s'associent en hétéropentamérique composé de 2 sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  d'association différente caractérisée par une ( $\alpha$ x) 2 ( $\beta$ x) 3 stœchiométries. Le nAchR  $\alpha$ -7 est un canal ionique dépendant d'un ligand qui est rapidement désensibilisé en présence d'un ligand<sup>3</sup>. Lorsqu'il est activé, son pore ionique s'ouvre pour permettre l'écoulement de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et en particulier de Ca<sup>2+</sup> dans les cellules cibles. L' $\alpha$ 7-nAChR se lie à l' $\alpha$ -bungarotoxine un antagoniste avec une forte affinité (Kd : 94 pM) et a une faible affinité pour les agonistes

tels que la nicotine<sup>4</sup>. Le sous-type  $\alpha$ -7 nAChR est l'une des perméabilités les plus élevées à l'ion calcium<sup>5</sup>. De faibles concentrations d'agonistes, l'activation de l' $\alpha$ 7-nAChR induit un afflux de Ca<sup>2+</sup>, conduisant à une libération de Ca<sup>2+</sup> induite par le Ca<sup>2+</sup> à partir des réserves intracellulaires. Les récepteurs homomériques  $\alpha$ -7 sont impliqués dans la transmission synaptique rapide et peuvent jouer un rôle dans l'apprentissage et le déclenchement sensoriel<sup>6</sup>.  $\alpha$ -7 nAChR est exprimé dans les cellules immunitaires innées et adaptatives telles que les monocytes<sup>7</sup>, les neutrophiles<sup>8</sup>, les éosinophiles<sup>9</sup>, les lymphocytes B et les lymphocytes T<sup>10, 11, 12</sup> et macrophages<sup>13, 14, 15</sup>. L' $\alpha$ -7 nAChR était le plus fréquemment exprimé dans les poumons dans les cellules épithéliales telles que les cellules alvéolaires de type II<sup>14</sup> chez les modèles de singe, et beaucoup moins connu dans les cellules rétinienne<sup>16</sup>. L'expression  $\alpha$ -7 nAChR dans les macrophages est responsable de l'effet anti-inflammatoire via l'activation de la voie anti-inflammatoire cholinergique (CAP)<sup>7, 13, 17</sup>. Il a été prouvé que l'activation de  $\alpha$ -7 nAChR inhibe l'inflammasome et que la suppression de l' $\alpha$ -7 nAChR active l'inflammasome<sup>18</sup>. Wu et coll. ont montré in vivo que les  $\alpha$ 7-nAChR sont exprimés sur les neurones de la substance noire (locus niger) et de la zone tegmentale ventrale dans les neurones du mésencéphale dopaminergique<sup>19</sup>.

## Les agonistes $\alpha$ -7 nAchR sont un lien entre le système sympathique et parasympathique.

Les sous-unités  $\alpha$ -7 du récepteur nAch sont exprimées par les neurones et sur les macrophages des cellules gliales supposément impliqués dans la neuroinflammation<sup>3, 20</sup>. Les mêmes processus de physiopathologie pourraient être impliqués dans la covid-19. Le nerf vague (VN) fait partie du système parasympathique. Le VN est également impliquée dans la plupart des mécanismes physiologiques, notamment la fréquence respiratoire, le rythme cardiaque, la sécrétion d'hormones, le péristaltisme intestinal et la digestion<sup>21</sup>. Le VN peut également être activé dans des situations potentiellement mortelles telles qu'un

traumatisme, une hémorragie, une infection systémique ou une septicémie<sup>22</sup>. La stimulation du VN dans les états inflammatoires diminue la production de TNF- $\alpha$  et réduit la libération de cytokines<sup>23</sup>. La stimulation de la VN pourrait empêcher l'excès de statut inflammatoire et servir à d'autres recherches cliniques sur les patients sars-cov2 (coV2). Les agonistes VN et cholinergiques impliqués dans l' $\alpha$ -7 nAChR activent simultanément le nerf splénique sympathique noradrénergique pour contrôler l'inflammation au niveau systémique<sup>24</sup>.

Le neurotransmetteur acétylcholine (ACh) est un ligand naturel de l' $\alpha$ -7 nAChR. ACh inhibe la production de TNF- $\alpha$  et HMGB1 dans les macrophages via  $\alpha$ -7 nAChR <sup>22, 24</sup>. ACh inhibe la production induite par le LPS de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-18 dans les macrophages dérivés de monocytes humains<sup>13</sup>. ACh s'est également révélé être un inhibiteur endogène de l'activation plaquettaire. Les plaquettes expriment les  $\alpha$ 7-AChR tandis que le déficit en  $\alpha$ 7 nAChR hématopoïétique augmente l'inflammation et l'activité plaquettaire<sup>25</sup>. Des données antérieures suggéraient que l'activation de  $\alpha$ -7 nAChR par l'ACh inhibait la production de MMP-9 induite par le LPS et la migration des macrophages par la voie de signalisation JAK2 / STAT3. L'équipe de Paul Kraff et al. a précédemment rapporté que chez les patients ICH et les modèles murins, l'activation de la voie de signalisation JAK2 / STAT3 via la sous-unité  $\alpha$ 7-nAChR a le potentiel de réduire la neuroinflammation et de contribuer à la neuroprotection<sup>26</sup>. L'ACh inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 en empêchant la libération d'ADN mitochondrial dans les états d'hypoxie. Ainsi, les agonistes des récepteurs cholinergiques ou la stimulation VN pourraient potentiellement inhiber de manière significative l'activation de l'inflammasome<sup>18</sup>.

## **Les rôles de la Nicotine dans la covid-19 ?**

La nicotine, un agoniste cholinergique sélectif, pourrait être plus efficace que l'ACh dans la Covid-19. La stimulation nicotinique empêche l'activation de la voie NF- $\kappa$ B par une «voie anti-inflammatoire nicotinique» ou «voie anti-inflammatoire cholinergique» qui nécessite le

$\alpha$ 7 nAChR. In vivo, le traitement à la nicotine atténue les taux sériques de HMGB1 et améliore la survie dans les modèles expérimentaux de septicémie, même lorsque le traitement est démarré après le début de la maladie. Ces données suggèrent que les agonistes nicotiniques sélectifs de l' $\alpha$ 7nAChR pourraient avoir un potentiel thérapeutique pour le traitement de la septicémie<sup>24</sup>. Il est intéressant de noter que l'infection progressive par le coV2 dans certains cas ressemble probablement à une septicémie.

À notre connaissance, Konstantinos et al. ont été les premiers à établir l'hypothèse de la nicotine pour traiter les patients coV2 par la voie anti-inflammatoire cholinergique. C'est un ligand inhibiteur important des cytokines pro-inflammatoires agissant par la voie anti-inflammatoire cholinergique via les  $\alpha$ 7-nAChR. La nicotine inhibe les principales cytokines pro-inflammatoires telles que TNF, IL-1, IL-6 et HMGB1<sup>22</sup> alors qu'elle n'inhibe pas les cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. La nicotine est une molécule très stable et les effets secondaires et la pharmacologie du médicament lui-même sont bien décrits (tableau 1).

Les données émergentes sur la nicotine et l'ACh les favorisent comme traitements d'option clinique chez les patients infectés par le coV2 et devraient prévenir l'événement de tempête de cytokine<sup>27</sup> (également appelé syndrome d'activation des macrophages ou MAS) via l'activation de la voie nicotinique. In vivo, la nicotine pourrait également augmenter la polarisation des macrophages cervicaux vers le phénotype anti-inflammatoire M2 éventuellement en supprimant l'activation des MAP kinases, JNK et ERK1 / 2 et la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B (activant NF- $\kappa$ B via la libération d'I $\kappa$ B) et en sauvant les voies inhibées JAK2 / STAT3 et PI3K / AKT<sup>28</sup>. La nicotine peut inhiber la fusion des autophagolysosomes et activer les cellules Treg immunosuppressives (FoxP3) dans les macrophages dérivés de la moelle osseuse. Ce trait immunosuppresseur peut dépendre de la liaison de la nicotine au nAChR<sup>29</sup>. Il a été démontré que l'exposition à la fumée de cigarette augmente la production des cytokines immunosuppressives TGF- $\beta$  et IL-10 par les cellules Treg. Les relations FoxP3-

NO et ROS nécessitent des investigations supplémentaires. Fait intéressant, la nicotine régule à la hausse les  $\alpha 7$  nAChR dans les lymphocytes périphériques et agit comme un immunomodulateur en raison de sa capacité à diminuer l'apoptose induite par le cortisol<sup>10</sup>. La nicotine augmente également l'expression d'ILK par inhibition de l'expression de la protéine AP-2a. La nicotine induit l'expression du gène ILK par l'inhibition médiée par  $\alpha 7$  nAChR de AP-2 $\alpha$  suivie d'une stimulation de la signalisation PI3-K / Akt<sup>30</sup> conduisant à la croissance et à la survie des cellules.

Les expressions VCAM-1, MMP-2 et MMP-9 induites par la nicotine se produisent de manière dose-dépendante dans les lignées cellulaires RAW264.7 et MOVAS31. La nicotine a un rôle possible dans le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM). La nicotine inhibe la prolifération microgliale dans les cultures primaires in vitro avec et sans stimulation du facteur de stimulation des colonies granulocytes-macrophages (GM-CSF) et pourrait être neuroprotecteur dans l'ischémie<sup>32</sup>. Pour résumer, les agonistes  $\alpha 7$  nAChR comme la nicotine pourraient aider à réduire la réponse TNF- $\alpha$  induite par le LPS, agissant plus tôt dans le covid-19 pour prévenir le MAS et réduire la formation de fibrose pulmonaire induite par l'hypoxie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce fait. La nicotine peut également jouer un rôle dans le remodelage de l'ECM et réduire la polarisation des macrophages M1.

En conséquence, dans covid-19, l'activation synergique de  $\alpha 7$  nAChR et VN pourrait réduire les troubles de neuroinflammation comme la maladie d'Alzheimer<sup>33</sup> en inhibant les cytokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ <sup>34</sup> induit par le LPS.

### **L'orage cytokinique et neuroprotection.**

Le syndrome de détresse aigu respiratoire (SDRA) résulte principalement d'une insuffisance respiratoire et d'une symptomatologie pulmonaire avancée<sup>35</sup>. À notre connaissance, il y a un débat scientifique sur la voie de signalisation qui pourrait s'enflammer en premier à la tempête de cytokines et quels acteurs des cellules

immunitaires sont impliqués et surtout dans quel ordre. La sensibilité d'un panel de biomarqueurs de gravité de la covid-19 sont des niveaux élevés d'IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1- $\alpha$  et TNF- $\alpha$  dans les patients Covid-19 en soins intensifs. Une augmentation de la Th17, des marqueurs cytotoxiques, de l'IL-6, de l'IP-10, du MCP-3 et de l'IL-1RA semble également être associée à la gravité et conduit à une issue fatale chez les patients infectés par le coV236. Le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-1 $\beta$  sont les principales cytokines neurotoxiques avérées médiées par des macrophages activés et probablement transmises aux astrocytes et aux neurones vers la voie de l'apoptose<sup>37</sup>. Les trois cytokines hautement produites TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-1b sont inhibées par la nicotine, suggérant son effet sur la neuroprotection. La dysrégulation du processus d'inflammation des IL(s), TNF- $\alpha$  et HGMB-1 conduit à l'appellation de «sepsis sévère»<sup>38</sup>. Ainsi, la covid-19 pourrait être qualifiée de septicémie. La dérégulation des nAChR des macrophages induisant la libération de nombreuses cytokines inflammatoires telles que IL1, IL6, TNF et IL18<sup>39</sup>. D'autres chimiokines de mauvais pronostic comme CXCL10 se sont révélées activées tardivement<sup>40</sup>.

### **Les macrophages co-expriment $\alpha 7$ nAChR et ACE2 ?**

Les macrophages sont des cellules sensibles à Ach avérées et largement impliquées dans le réflexe immunitaire inflammatoire<sup>41</sup>. Les macrophages sont des cellules omniprésentes que l'on trouve également dans la microglie. Les macrophages dans le cerveau sont de deux types: résidents et systémiques (monocytes). Les macrophages en tant que cellules dendritiques (CD) sont des cellules clés du système immunitaire et tous deux expriment le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) <sup>40</sup>. Les macrophages expriment également la furine et le TMPRSS2, deux enzymes impliquées dans l'exposition des sites de liaison et d'épanchement du virus coV2 ainsi que le cofacteur ADAM 17<sup>40</sup>. De plus, l'ADAM17 participe à la libération de la forme soluble du r-ACE2 dans la circulation sanguine. De plus, les nAChR  $\alpha 7$  sont exprimés dans les cellules

non neuronales du cerveau, notamment les astrocytes, la microglie, les cellules endothéliales microvasculaires et les lymphocytes, jouant un rôle dans l'immunité, l'inflammation et la neuroprotection<sup>42</sup>.

L'étude des macrophages en tant que cibles liées car ils expriment à la fois ACE2 R et  $\alpha$ -7 nAChR pourrait préciser la formation sous-jacente du SDRA et d'autres mécanismes associés.

### **Nicotine et ses dérivés comme traitements et prévention dans la covid-19.**

L'Ach lie à la fois le récepteur de l'acétylcholine et les récepteurs muscariniques. Les traitements et dérivés de ces deux voies pourraient être prometteurs dans la covid-19. Ach se lie aux macrophages et les CD expriment toutes les cinq sous-types de récepteurs muscariniques<sup>12,38</sup>, ce qui suggère que HT3 pourrait aussi avoir un effet sur le coV2. Wu et al. ont montré que les  $\alpha$ 7-nAChR dans les neurones, une fois activés, peuvent également moduler la libération de dopamine<sup>19</sup>. Ces effets cités n'ont pas encore été prouvés sur des modèles coV2. D'autres études ont depuis établi que durant le MAS, la branche afférente du VN détecte des médiateurs pro-inflammatoires à la périphérie pour relayer le message au cerveau qui libère de l'acétylcholine via une activité vague efférente pour inhiber l'inflammation localement via les  $\alpha$ 7 nAChRs<sup>38</sup>.

Changeux et al. ont émis l'hypothèse que la nicotine, un agoniste  $\alpha$ -7 nAChR, pourrait être utilisée en prévention<sup>39</sup> car elle pourrait agir plus tôt dans l'infection par le coV2. Cependant, on peut s'attendre à une compétition sur  $\alpha$ -7 nAChR avec ligand et coV2 car le virus peut être un bloqueur de nAChR<sup>39</sup>

La nicotine utilisée chez les fumeurs avec un  $\alpha$ -7 nAChR désensibilisé pourrait conduire à une activation accrue de la voie cholinergique. Ainsi, l'hypothèse de prévention de la nicotine sur les stades précoces de la covid-19 nécessite des investigations supplémentaires. Comme preuves issues de la littérature, les agonistes  $\alpha$ -7 nAChR pourraient représenter un moyen de réduire l'inflammation induite par

le LPS par le coV2. Dans le modèle des souris, les LPS induisent la production de TNF- $\alpha$  et les LPS régulent positivement  $\alpha$ -7 nAChR<sup>15</sup>. GTS-21 est un agoniste  $\alpha$ -7 nAChR a pu diminuer les cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-1b dans les monocytes humains<sup>43</sup>, in vitro et chez les macrophages souris<sup>44</sup>, et diminuer la production d'IL-10 dans les cellules PBM<sup>45</sup>. Le GTS-21 pourrait également induire une réponse immunitaire inflammatoire dans les splénocytes par l'activation de  $\alpha$ -7 nAChR<sup>46</sup>. Dans une méta-analyse, la BPCO s'est avérée être un facteur de risque de maladie grave à coronavirus<sup>47</sup>. Aucune étude formelle à ce jour n'a prouvé l'efficacité du GTS-21 chez les patients atteints de COPD et de la Covid-19 dans les poumons. Le GTS-21 est un agoniste partiel du  $\alpha$ -7 nAChR et doit être testé sur des modèles coV2.

En conséquence, les agonistes  $\alpha$ -7 nAChR pourraient être une classe d'anti-inflammatoires très prometteuse dans Covid-19.

### **Le déséquilibre entre la nicotine et les M1/M2 Macrophages dans les poumons et/ou le cerveau ?**

Les macrophages classiques d'activation M1 sont caractérisés par les effets pro-inflammatoires associés à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- $\alpha$ , IL-6 et MCP-148. Les macrophages M1 sont activés par PAMP(s)<sup>40</sup>. La polarisation des macrophages M1 conduit la production de LPS et d'IFN $\gamma$  induisent la production de pro-TNF- $\alpha$ . Ce pro-TNF- $\alpha$  est clivé par la métalloprotéinase TACE. Le TnRF1 est omniprésent et le TnRF2 est spécifique des cellules immunitaires innées et peut être régulé<sup>49</sup>. Le TNF- $\alpha$  induit par le LPS peut activer la voie NF $\kappa$ B-MAPK-PI3K. Les macrophages M1 sont impliqués dans la réponse immunitaire Th1. Une étude in vivo a révélé que l' $\alpha$ 7-nAChR pourrait être impliqué dans la réduction des macrophages M1<sup>20</sup>. La nicotine inhibe le TNF- $\alpha$  induit par le LPS ainsi pourrait également inhiber la voie NF- $\kappa$ B-MAPK / PI3K en réduisant l'activation des macrophages M1.

Les macrophages M2 dans l'activation alternative sont impliqués dans le remodelage tissulaire et la fibrose et jouent un rôle important dans l'anti-inflammation en sécrétant des cytokines, telles que l'IL-10/48.

Les macrophages M2 sont des macrophages activés et existent en trois types. M2a, M2b et M2c. M2a sont des cytokines Th2 (IL-4 et IL-13) activées. M2a peut activer le récepteur I et le récepteur II pour initier la voie de signalisation JAK-STAT. Au cours de la polarisation M2a, l'expression de EGR2 est renforcée par la signalisation IL-4. EGR2 active l'expression de SOCS1 qui inhibe STAT1 empêchant la polarisation M1. IFR4 est amélioré dans les macrophages murins M2a et inhibe la voie de signalisation My88D des TLR. Les PPAR sont des initiateurs de macrophages M2a et sont liés aux voies de signalisation de l'IL4-IL13 et à STAT 649. PPAR $\gamma$ 50 se trouve dans les monocytes-macrophages activés par l'IL-4.

M2 b impliquait des complexes immuns IgG pour la réponse immunitaire adaptative et des agonistes TLR comme le LPS pour la réponse immunitaire innée. Les prostaglandines et les cellules apoptotiques peuvent induire une différenciation M2b. Les M2c sont des macrophages anti-inflammatoires impliqués dans l'homéostasie anti-inflammatoire. M2c sont activés par la cytokine IL-10, les glucocorticoïdes, le TGF- $\beta$ 50. IL-10 R est un macrophage alvéolaire et couplé à la phosphorylation de JAK1 et à l'activation de STAT3. L'inhibition de NF- $\kappa$ B induite peut moduler l'expression des cytokines. Le TGF- $\beta$  pourrait stimuler la polarisation M2c. Les glucocorticoïdes inhibent les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B et AP-149.

L'action de polarisation des macrophages M1 est microbicide et la polarisation des macrophages M2 est anti-inflammatoire. Une régulation précise du déséquilibre des macrophages M1 / M2 dans les troubles poumon-cerveau peut accélérer la compréhension de la formation supposée de macrophages dérégulés M1 dans le covid-19 et préciser leurs gènes exprimés.

## **Nicotine, macrophages et l'exposition à la e-cigarette sur les récepteurs $\alpha$ -7 nAChR.**

De rares études ont évalué la relation entre la nicotine et la cigarette électronique. Qixing Wang et coll. Une exposition subchronique au nAChR et à la cigarette électronique a rapporté dans les poumons pourrait modifier l'ECM et les MMP51. D'autres études sur la cigarette électronique pourraient aider à évaluer l'étendue des dérégulations du potentiel anti-inflammatoire  $\alpha$ -7 nAChR induites par le coV2. Macrophage dans  $\alpha$ -7 nAChR chez la souris à médiation par modèle de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 $\alpha$ , MCP-1 et GM-CSF. Alors que les cytokines liées aux lymphocytes comme IL-2, IL-9, IFN $\gamma$  et RANTES ont montré une réduction des taux de cytokines dépendante de nAChR  $\alpha$ 7. De plus, TNF $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$  et IL-5 n'étaient probablement pas dépendant de  $\alpha$ -7 nAChR. IL-3, IL-4, IL-10, IL-12, IL-17A, G-CSF et MIP-1a se sont également révélés non dépendants de l' $\alpha$ -7 nAChR. Des cibles de remodelage de l'ECM telles que les métalloprotéases matricielles (MMP9 et MMP8), S100A8 et les collagènes (COL17A1 et COL14A1) ont été rapportées dans les macrophages dérégulés. Les gènes tels que SMAD7, KLF4, CDH1, COL4A2, ICAM1, LDLR, IL1B, TLR5, NFKBIA et CXCL2 appartiennent aux grandes catégories de l'inflammation et du remodelage réparé et extracellulaire dérégulé et doivent être étudiés plus avant. On a constaté que la e-cig avec exposition à la nicotine induisait une up-regulation de l'ACE2 dans un modèle pulmonaire de souris. L'aérosol E-cig contenant de la nicotine et certaines concentrations variables de propylène glycol ont induit une cytotoxicité dans les macrophages alvéolaires et une libération significative de médiateurs inflammatoires (TNF- $\alpha$ , CXCL-8, MCP-1 et IL-6). L'exposition aux e-cig avec de la nicotine PG peut affecter l'axe SKIL-TGF $\beta$ -PAI-1 dans le poumon, éventuellement par l'activation de  $\alpha$ -7 nAChR. Une autre cible importante modifiée de manière significative par la PG avec la nicotine est le gène LDLR.

ACE2 est induit par e-cig avec exposition à la nicotine, alors que les niveaux sont diminués

chez les souris déficientes en  $\alpha$ -7 nAChR, ce qui suggère que la régulation positive de l'ACE2 par la nicotine est médiée par  $\alpha$ -7 nAChR. Au cours de la covid-19, cet ACE2 est probablement up-régulé par le tabagisme, ainsi que son niveau d'expression est augmenté chez les fumeurs et les comorbidités associées telles que les patients atteints de MPOC.

Pour résumer,  $\alpha$ -7 nAChR pourrait servir d'autre porte d'entrée possible pour cov2 et contribuer à produire des macrophages M1 dérégulés. La E-cig avec inhalation de nicotine favoriserait également les formes graves covid-19.

Fait intéressant, l'activation de l' $\alpha$ -7 nAChR et la régulation à la baisse plausible de l'ACE2 sont des interconnexions plausibles dans la covid-19.

À notre connaissance, il n'y a aucune preuve clinique que la up-régulation de l' $\alpha$ -7 nAChR puisse entraîner une issue fatale dans la covid-19. Une hypothèse de déséquilibre dans la régulation  $\alpha$ -7 nAChR pourrait probablement expliquer certaines données contradictoires et doit être approfondie.

## **Le paradoxe du facteur tabagisme dans la Covid-19 ?**

Il y a un débat dans la littérature sur le fait que le tabagisme soit un facteur de protection ou de risque dans la covid-19. Ivan Berlin et al. ont suggéré que les rapports de cas supplémentaires sont essentiels pour déterminer si l'exposition au tabac est quelque peu corrélée à l'augmentation des cas graves et associée à un taux de mortalité plus élevé<sup>52</sup>. Le tabagisme accélère le métabolisme de nombreux médicaments, en particulier ceux métabolisés par le CYP1A2 (caféine, clozapine, olanzapine, tacrine, théophylline, erlotinib, etc.) et induit le CYP2E1. De plus, le tabagisme peut induire des maladies cardiovasculaires et provoquer une bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO qui ne doit pas être recommandée dans les cas sévères de coV26. Le tabagisme est également connu pour augmenter le risque de maladie infectieuse dans la grippe, la maladie pneumococcique invasive et la tuberculose<sup>53</sup>.

L'ACE2 était le premier récepteur d'entrée trouvé chez les patients coV2. ACE2 se trouve dans divers organes tels que le cœur, les reins et les testicules, et est également largement distribué dans les poumons, le foie, l'intestin et le cerveau. L'ACE2 a révélé certains des facteurs de risque Cov2 tels que le sexe (homme), l'âge (personnes âgées) <sup>54</sup>. En première approche, ACE2 R semble être régulé à la baisse par l'entrée sars-coV2 sur le site de liaison du domaine rbd-S1 à la protéine S du virus. La diminution du taux d'ACE2 s'accompagne du déséquilibre ACE / ACE2 et donc de la perturbation de l'homéostasie RAS qui conduit à une hypertension physiologique. Cependant, il existe un avertissement sur les stratégies de traitement sur les stades précoces de l'infection qui pourraient réguler à la hausse l'ACE2 R tels que les inhibiteurs de l'ACE et les ARB et pourraient donc s'avérer insuffisants à eux seuls. De nombreux essais cliniques sur les ACEI et l'ARB sont toujours en cours. À mesure que la virémie augmente, le déséquilibre ACE / ACE2 cache probablement le mécanisme de up-regulation des récepteurs ACE2 sur la membrane des cellules ciblées dans les cas graves et pourrait créer une boucle fatale et aggraver l'infection en permettant l'entrée du virus. De plus, ACE2 peut améliorer ses propres propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires et antioxydantes, son activité est également en même temps cruciale pour la viabilité cellulaire. Ce déséquilibre ACE / ACE2 profite également à la réponse immunitaire impliquant des recherches complémentaires sur d'autres cibles. Comme cela semble contradictoire, les traitements induits par la régulation positive de l'ACE2 précoce pourraient aggraver l'infection alors qu'ils pourraient également créer un délai suffisant pour maintenir une certaine réponse immunitaire innée et / ou adaptative. Les traitements aux stades avancés de la maladie axés sur les traitements anti-IL6 tels que le tocilizumab ont prouvé leur efficacité dans l'atténuation des tempêtes de cytokines et la diminution du SDRA et réduisent l'apport en oxygène<sup>55</sup>. Mais aucun antiviral à ce jour n'a prouvé son efficacité sur le covid-19. L'objectif réel est de trouver un traitement alternatif pour prévenir et / ou réduire la tempête de cytokines / MAS.

La contribution des récepteurs Ach dans la régulation de l'ACE2 avec l'exemple de la nicotine a été rapportée par une étude sur l'axe ACE / ANG II / AT1R, la nicotine augmente l'expression et / ou l'activité de la rénine, de l'ACE et de l'AT1R, alors que dans l'ACE2 / ANG- (1-7) / MasR, la nicotine régule à la baisse l'expression et / ou l'activité des ACE2 et AT2R<sup>39</sup>. Cela suggère également une diminution du rapport ACE / ACE2. La nicotine via l'activation nicotinique régule probablement à la baisse l'ACE2 R, conduisant probablement à une diminution de la gravité du cov256. Des travaux récents de Konstantinos et al. ont découvert une interaction potentielle entre la glycoprotéine spike du sars-cov2 sur le site de liaison de l' $\alpha$ -7 nAChR humain suggérant un effet précoce de la nicotine et des agonistes de l' $\alpha$ -7 nAChR<sup>57</sup>. La combinaison de l'effet de la nicotine via la voie cholinergique et de l'activation des macrophages  $\alpha$ -7 nAChR sur les stades précoces pourrait être un domaine de recherche prometteur pour les patients covid-19 pour une éventuelle prévention du MAS.

### **Relations entre ACE2, Covid19 et le neurotropisme cérébral.**

ACE2 exprimé dans la région cérébrale<sup>54</sup>. Le neurotropisme Sars-coV2 est la signature du  $\beta$ -coronavirus et la recherche croissante se concentre sur la neurobiologie. Le virus peut atteindre directement le SNC et provoquer des infections des cellules immunitaires cérébrales locales telles que les macrophages, la microglie et les astrocytes. Sars-cov2 comme le sars-coV est un virus neurotrope induisant ainsi divers symptômes et troubles cérébraux dont les mécanismes exacts restent encore flous. Aucun rapport de cas dans coV2 ni aucune preuve solide n'a montré de migration directe des monocytes-macrophages des patients pulmonaires vers l'accès neuronal. Dans les rapports de cas graves, des concentrations de virémie incontrôlées conduisent à des maladies neurologiques telles que la polyneuropathie, encéphalite, l'accident vasculaire cérébral ischémique aortique et la maladie cérébrovasculaire aiguë<sup>58</sup>. Des cas de co-infection commencent à apparaître avec le

virus influenzae qui pourrait conduire à un facteur de risque et provoquer des événements cérébrovasculaires<sup>58</sup>. Il a été prouvé que la présentation locale de l'antigène par la microglie et les BAM facilite le recrutement inflammatoire des monocytes et les réponses des lymphocytes T CD8 spécifiques de l'antigène dans le cerveau après une infection par le TMEV<sup>59</sup>. L'élimination des virus dans les cellules nerveuses pourrait dépendre uniquement du rôle des cellules T cytotoxiques. L'hyposmie et l'anosmie surviennent à des stades précoces, mais ne sont pas liées à la gravité<sup>60</sup> de la Covid-19. Les premiers cas européens ont signalé une dysgueusie et une hypogueusie associées à des stades variés de la symptomatologie<sup>61</sup>. Ces symptômes caractéristiques de la coV2 pourraient être interprétés comme le passage de cellules infectées ciblées et de virus dans le système nerveux périphérique. Aucune étude à notre connaissance n'a été réalisée sur le coV2 in vitro ou chez la souris pour mettre en évidence les macrophages monocytes ni l'infiltration de LTCD8 + au cours de l'état d'inflammation du SNC.

### **Hypoxie et activation du $\alpha$ -7 nAChR et la voie cholinergique.**

L'ACE2 est un facteur de protection vasculaire cardio-cérébrale existant dans de nombreux organes, dont le système nerveux et les muscles squelettiques, jouant un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle et des mécanismes anti-athéroscléreux<sup>58</sup>. Sars-coV2 peut directement causer des dommages vasculaires en ciblant ACE2 provoquant des états de micro-hypoxie conduisant à des dommages aux cellules cérébrales et à des dérèglements immunologiques locaux. Les patients neurologiques présentaient diverses caractéristiques allant de cas bénins à graves tels que des atteintes du SNC (maux de tête, nausées, confusion, étourdissements, troubles de la conscience, ataxie, convulsions, maladies cérébrovasculaires aiguës), des manifestations du système nerveux crânien et périphérique (troubles du goût, troubles de l'odorat, troubles de la vision et neuropathie) et des symptômes

musculaires squelettiques et autres non spécifiques (fièvre, toux, vomissements, épilepsie) 62. Les accidents vasculaires cérébraux aigus (6%), les troubles de la conscience (15%) et les lésions musculaires squelettiques (19%) concernaient davantage les cas graves<sup>63</sup>. Ces symptômes ont été confirmés par une étude observationnelle JAMA<sup>64</sup>. Une revue récente a rapporté que l'épilepsie ne constitue pas un risque de crise symptomatique aiguë chez les patients coV 260. Sars-coV2 a été trouvé dans le liquide céphalo-rachidien confirmant ses propriétés de neuro-invasion directe. Le virus coV2 peut rarement traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ne peut globalement pas provoquer de méningite ou d'encéphalopathie<sup>65</sup>, <sup>66</sup>. Quelques preuves récentes suggèrent une infection directe du SNC car le Cov 2 retrouvé dans le LCR<sup>66,67</sup>. Cette voie est également décrite dans l'infection par le VIH comme une «échappatoire» virale courante<sup>37</sup>. Des données rares sont fournies pour l'entrée de coV2 via la circulation sanguine.

A notre connaissance, ces données suggèrent la principale voie indirecte du coV2 sur les lésions cérébrales. Il a également été rapporté comme le SARS-CoV, que le coV2 pourrait infecter les monocytes et les macrophages pour migrer à travers la BHE et provoquer une symptomatologie<sup>65</sup>. D'autres rapports de cas sur les complications neurologiques sont encore nécessaires.

### **La ACVD et les rapports d'hypoxie révèlent le facteur HIF-1a comme connecteur clé.**

La maladie cérébrovasculaire aiguë (ACVD) était fréquemment associée à des niveaux élevés de CRP et de D-dimères provenant d'études rétrospectives de Wuhan<sup>62</sup>, <sup>64</sup>. La CRP est un marqueur d'inflammation fiable et non spécifique. Les D-dimères sont des marqueurs endothéliaux de la fibrinolyse. Plusieurs patients atteints d'ACVD étaient plus âgés et plus susceptibles de présenter des facteurs de risque cérébro-vasculaires communs, notamment l'hypertension et le diabète sucré. La grande majorité des patients avaient une infection respiratoire sévère. Dans

une revue, des rapports de cas à New York ont évoqué plusieurs accidents vasculaires cérébraux ischémiques aux premiers stades de la maladie, suggérant des états induits par l'hypoxie<sup>62</sup>. Une étude a rapporté que l'expression du récepteur  $\alpha 7$  était down-regulée par l'hypoxie à long terme dans la cellule bovine RPE16. Une étude a rapporté que la fibrine D-dimère dans la formation de cellules spumeuses dérivées de macrophages au cours de l'athérogenèse a activé cinq gènes (MAI-1, MMP-9, récepteur 1 des lipoprotéines de basse densité oxydé, facteur de croissance endothélial VEGF-A et PPAR- $\alpha$  activé)<sup>68</sup>. Ces données suggèrent une interaction indirecte des macrophages systémiques ou / et résidents et l'endothélium via la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

HIF-1 $\alpha$  est la sous-unité inductible du facteur de transcription HIF-1 qui régule les gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie<sup>69</sup>. On a trouvé que HIF-1a exerce un effet régulateur sur CCL2 dans les lignées cellulaires PDAC<sup>70</sup>. HIF-1 $\alpha$  est co-lié à la voie VEGF et à la privation d'O<sub>2</sub>. L'hypoxie régule à la fois l'expression du VEGF et du HIF-1 $\alpha$  dans les lignées cellulaires de carcinome de la tête et du cou<sup>71</sup>. L'hypoxie active un profil transcriptionnel dans les macrophages humains primaires, y compris la régulation positive de VEGF-A, ILs-1 $\alpha$  et  $\beta$ , IL-8, STAT4, ADM et certains récepteurs, le transporteur du glucose, GLUT1, CXCR4 et le récepteur de l'adénosine 2 A (ADORA2) <sup>72</sup>. Les macrophages peuvent produire plusieurs facteurs de croissance TGF- $\beta$ 1, FGF-2, TGF- $\alpha$  et PDGF et des cytokines (TNF-a, IL-1 et IL-6) pour activer les PSC. VEGF-A, IL-1b et IL-8, adrénomédulline, CXCR4 et angiopoïétine-2. Des gènes de macrophages tels que lcp1 et mfp4 ont été trouvés régulés à la baisse. Ainsi, cela pourrait suggérer qu'un mutant HIF-1 $\alpha$  pourrait être responsable de cas sévères de covid-19<sup>70</sup>. La nicotine a augmenté l'expression de HIF-1 $\alpha$  et VEGF dans les cellules NSCLC<sup>73</sup>. D'autres études sur les interactions clés HIF-macrophages dans la Covid-19 sont nécessaires in vivo.

La lipoprotéine oxydée de basse densité, qui peut induire une inflammation et à son tour favoriser l'athérosclérose, conduit également

à une accumulation de protéines HIF-1 $\alpha$  dans les macrophages humains par le biais d'un mécanisme impliquant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) 74. HIF-1 $\alpha$  était corrélé à l'expression d'iNOS, entraînant la production de NO et de TNF- $\alpha$ ; ceux-ci jouent à leur tour un rôle important dans la régulation de l'action antimicrobienne des cellules myéloïdes<sup>75,76</sup>. L'exposition à l'hypoxie modifie considérablement les profils d'expression des gènes des macrophages, entraînant une régulation positive des récepteurs de surface CXCR4 et Glut-1 et des facteurs pro-angiogéniques<sup>72</sup>. Le contrôle transcriptionnel de HIF-1 $\alpha$  dans les neutrophiles et les macrophages est important pour limiter l'étendue des lésions tissulaires nécrotiques. La production de NO, agissant de manière contrôlée par HIF-1 $\alpha$ , contribue de manière significative à la réponse des macrophages TNF- $\alpha$  à une infection bactérienne ou / et virale<sup>75</sup>. L'équipe Cramer et al. a démontré un rôle prédominant pour HIF-1 $\alpha$  dans la régulation de la glycolyse dans les macrophages. La même étude a également démontré que HIF-1 $\alpha$  médie les réponses inflammatoires des macrophages<sup>77</sup>. Lors des réponses inflammatoires chroniques médiées par des macrophages déficients en HIF-1 $\alpha$ , les Toll Like Receptor (TLR4) sont exprimés dans les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages<sup>78</sup>. De plus, le LPS sous normoxie induit une activité HIF-1 $\alpha$  dans les macrophages de manière dépendante de TLR4. La principale cause de décès en unité de soins intensifs reflète une réponse nuisible de l'hôte à une infection dans laquelle les bactéries ou le LPS agissent comme de puissants activateurs des cellules immunitaires, y compris les monocytes et les macrophages. Dans un rapport, ils ont montré que le LPS augmente le niveau de HIF-1 $\alpha$  transcriptionnel dans les macrophages, augmentant HIF-1 $\alpha$  et diminuant la production d'ARNm de la prolyl hydroxylase d'une manière dépendante du TLR4. En utilisant le ciblage de gène conditionnel murin de HIF-1 $\alpha$  dans la lignée myéloïde, HIF-1 $\alpha$  est rapporté comme déterminant critique du phénotype de la septicémie. HIF-1 $\alpha$  favorise la production de nombreuses cytokines inflammatoires, y compris le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-12, qui atteignent des niveaux nocifs chez l'hôte

au cours d'une septicémie précoce. La délétion de HIF-1 $\alpha$  dans les macrophages protège contre la mortalité induite par le LPS et bloque le développement de marqueurs cliniques, notamment l'hypotension et l'hypothermie. L'inhibition de l'activité HIF-1 $\alpha$  peut ainsi représenter une nouvelle cible thérapeutique pour la septicémie induite par le LPS<sup>60</sup>. Enfin, HIF-1 $\alpha$  se lie directement au promoteur du locus TLR4 et régule à la hausse l'expression de TLR4 pendant la privation d'O<sub>2</sub><sup>79</sup>. Le stress hypoxique au niveau des sites d'inflammation augmente la sensibilité aux infections ultérieures et aux signaux inflammatoires en régulant à la hausse le TLR4. La génération de ROS induite par le LPS et l'activation de HIF-1 nécessitent l'expression du récepteur Toll-like 4 ou du facteur de différenciation myéloïde MyD88<sup>80</sup>.

Ainsi, en raison d'un D-dimère élevé, l'état d'hypoxie conduit probablement à la synthèse clé du lien HIF-1 $\alpha$ <sup>81</sup> et contribue à l'angiogenèse et au maintien de la survie cellulaire via l'apport de la voie du VEGF. Il est urgent de clarifier cet axe RAS / PI3K / Akt / mtor en testant les inhibiteurs de mtor. À ce jour, 2 essais cliniques sont en cours sur Everolimus Phase I / Phase II (NCT04371640 / NCT04341675) et un essai clinique sur RTB101, un inhibiteur de PI3K (NCT04409327). Une hypothèse d'inhibiteurs de HIF prolyl-hydroxylase (HPHI) dans les poumons pourrait régénérer les lésions tissulaires et initier la réparation devrait également être discutée. L'élévation induite de l'EPO par action des HPHI est prouvée dans la mémoire hippocampique chez la souris<sup>82</sup>. À notre connaissance, aucun essai clinique sur l'EPO n'est en cours. L'inhibition de l'activité HIF-1 $\alpha$  peut donc représenter une nouvelle cible thérapeutique pour la septicémie induite par le LPS et la covid-19. Au moment de la rédaction de cet article, 12 essais cliniques sur la dexaméthasone, un inhibiteur de l'EPO bien prescrit, sont en cours (NCT04325061 / NCT04347980 / NCT0439515 / NCT04360876 / NCT04344730 / NCT04327401 / NCT04366115 / NCT04402840 / NCT04366115 / NCT04402840 / NCT0418CT04402840 / NCT04366115 / NCT04402840 /

## **Les effets de l'HIF sont attendus sur les $\alpha$ -7 nAch macrophages dans la Covid-19.**

Sars-coV2 a prouvé sa capacité à détruire directement des cellules alvéolaires épithéliales et des macrophages alvéolaires, conduisant ainsi à un état d'hypoxie dans les poumons. Les  $\alpha$ -7 nAchR sont présents dans l'épithélium pulmonaire et contribuent aux cancers du poumon<sup>39</sup>. Des études cliniques sur l'EGFR et le protocole du cancer du poumon pourraient aider à comprendre l'étendue du processus d'invasion pulmonaire par le Sars-coV2. Une étude in vivo intéressante a révélé que la lignée cellulaire

## **Les facteurs de risque : diabète, athérosclérose et hypertension dans la Covid-19.**

Les macrophages sont associés à de nombreuses pathologies et facteurs de risque dans la covid-19. Une étude in vitro sur la formation de cellules spumeuses de macrophages a révélé une activation athérosclérotique de la MAI-1, MMP9, du récepteur 1 des lipoprotéines de basse densité oxydées, du VEGF-A et du PPAR- $\alpha$ <sup>28</sup>. HIF-1 $\alpha$  était régulée à la hausse dans la polarisation M1 induite par les produits AGE-BSA et entraînait un risque accru d'athérosclérose. Cela implique une polarisation des macrophages M1 dans les cellules AGE<sup>48</sup>. En conséquence, le facteur de risque d'hypertension pourrait entraîner la Covid-19 pas uniquement sur le seul déséquilibre induit par la balance ACE2 / ACE. Le facteur de risque d'athérosclérose pourrait être expliqué par l'interaction de HIF-1 $\alpha$  avec la voie de signalisation du VEGF. Des études in vivo sur des souris diabétiques ont rapporté que les gènes PDX1, SOX9, NGN3 et IGF2 qui pourraient également être impliqués dans la Covid-19. En conséquence, les interactions entre les D-dimères et les macrophages dans la Covid-19 nécessitent des recherches plus approfondies. Le diabète et la dyslipidémie pourraient être des facteurs prédictifs qui contribuent à l'aggravation du Sars-coV 2 car ils pourraient contribuer aux macrophages

PC12 chez le rat et l'état d'hypoxie pouvait induire une régulation à la hausse de  $\alpha$ -7 nAchR<sup>83</sup>. La même approche doit être réalisée dans la Covid-19. Les états de microhypoxie dans le cerveau pourraient conduire à une régulation à la hausse et à l'activation de l' $\alpha$ -7 nAchR sur les macrophages transmis au cerveau via la voie cholinergique, causant des lésions cérébrales indirectes. La formation partielle du syndrome SDRA et du syndrome ACV pourrait résulter de l'activation du MAS et du relais via les macrophages activés par  $\alpha$ -7 nAchR. Aucune étude chez des patients coV2 n'a établi une association directe avec les macrophages  $\alpha$ -7 nAchR et la synthèse induite par HIF-1 $\alpha$  dans les états d'hypoxie.

pro-inflammatoires M1 activés via la variation de l'activation du récepteur 1 des lipoprotéines de basse densité oxydées.

## **Relations nicotine, intestin et les $\alpha$ -7 nAch macrophages.**

Dans l'intestin, l'activation de l' $\alpha$ -7 nAchR dans les macrophages a induit l'activation de Stat-3 et inhibé la libération de cytokines pro-inflammatoires in vitro ainsi qu'in vivo. La nicotine exerce son action anti-inflammatoire en activant la cascade de signalisation Stat-3 / Socs-3 via le récepteur nicotinique  $\alpha$ 7 de l'acétylcholine. L'activation de nAchR induit le recrutement de JAK2 qui phosphoryle Stat3 au récepteur<sup>85</sup>. Olumiant (LY3127804) ou Baricitinib est un inhibiteur sélectif réversible JAK1 / JAK2 utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Le baricitinib a déjà été testé dans 14 essais cliniques à la date de la revue (NCT04340232 / NCT04421027 / NCT04373044 / NCT04362943 / NCT04393051 / NCT0440159 / NCT04346147 / NCT04358614 / NCT04421027 / NCT04373044 / NCT04362943 / NCT04393051 / NCT0440159 / NCT04346147 / NCT04358614 / NCT0439041027 / NCT04373044 / NCT04362943 / NCT04393051 / NCT0440159 / NCT04346147 / NCT04358614 / NCT0439046464 / NCT04320277CT) D'autres essais cliniques sur la voie JAK / STAT sont nécessaires dans le coV2 pour préciser le rôle attendu de la nicotine dans la Covid-19.

## **HIF-1 $\alpha$ et l'EPO sont probablement des connecteurs impliqués dans la covid-19 ?**

Diverses hormones comme l'insuline, les androgènes de prolactine et la thyroxine peuvent induire la production d'EPO. La présence de nAChR dans les cellules sanguines a déjà été démontrée. Les  $\alpha$ -7 nAChR sont impliqués dans la modulation de l'apoptose induite par le cortisol<sup>10</sup>. Les macrophages sont des cibles directes de l'EPO et ce traitement par l'EPO améliore

l'activité pro-inflammatoire et la fonction de ces cellules<sup>86</sup>.

Les macrophages  $\alpha$ -7 nACh, les réglementations HIF et EPO sont très liés. Des données cruciales sur les reins<sup>87</sup>, le foie<sup>88</sup>, la moelle osseuse<sup>89</sup> et la rate<sup>90</sup> via la présence de macrophages dans ces organes sont nécessaires.

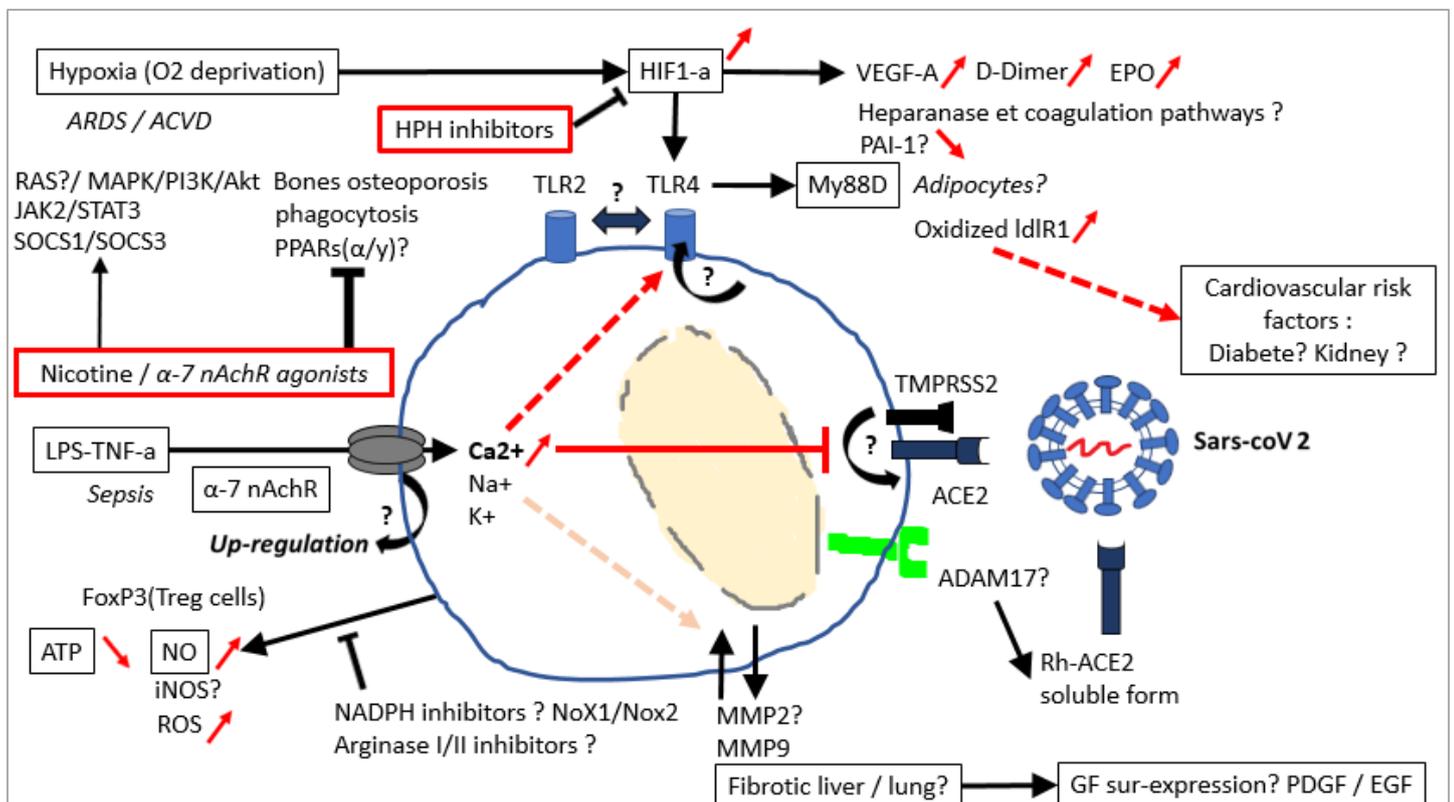


Figure 1: Un exemple de «macrophage cardinal» de polarisation du phénotype M1 des macrophages dans Covid-19 construit à partir de la collecte des données. En état d'hypoxie, HIF-1α est produit, ce qui entraîne une augmentation de la synthèse du VEGF-A, des D-dimères et de l'EPO. Une réglementation dépendante du TLR4 est attendue, mais à ce jour, elle doit être approfondie. La nicotine active probablement l'axe RAS / MAPK / PI3K inhibant l'apoptose et contribue à l'angiogenèse. L'infection à Covid-19 semble être traitée comme une maladie de type septicémie. La nicotine conduit à la synthèse du TNFα induite par le LPS par l'activation de l'α-7 nAChR. Les flèches noires de « up-regulation » représentent des mécanismes sous-jacents qui nécessitent des recherches plus approfondies. Les propositions de traitement dans Covid-19 dépendent probablement de l'intensité de la polarisation et de la signalisation des macrophages : les inhibiteurs de HPH inhibant la surexpression de HIF-1α, les agonistes α-7 nAChR inhibant l'expression d'ACE2 alors que le facteur tabagique est censé « up-réguler » les récepteurs ACE2, les traitements « up-regulateurs » de ACE2 et inhibiteurs des réponses induites par ROS / NO (impliquant probablement des inhibiteurs du NADPH ou des inhibiteurs de l'arginase I / II).

## Discussion

Des données émergentes récentes ont été collectées pour préciser le rôle bien connu de l'activation de  $\alpha 7$ -nAChR via la voie cholinergique chez les patients covid-19. Les macrophages  $\alpha 7$ -nAChR doivent devenir le centre d'attention dans les décisions de traitement de covid-19 car ce sont des modèles «piliers» impliqués dans divers dommages collatéraux d'organes. Les macrophages résidents et systémiques bien connus sous le nom de cellules ubiquitaires sont sur des voies de croisement, mais leur rôle exact au cours de la covid-19 reste incertain. Ces macrophages dérégulés (ou M $\Phi$ ) sont d'abord des cellules immunitaires innées impliquées contre le virus<sup>91</sup>. Les macrophages activés impliqués dans les réponses inflammatoires pourraient générer des MAS-like comme aux stades précoces puis révéler un véritable MAS dans les cas graves. Le récepteur ACE2 est exprimé et régulé à la hausse sur les macrophages alvéolaires car les poumons sont les premiers organes ciblés<sup>40</sup>. La sous-unité  $\alpha 4$  nAChR est également un déterminant important de la sensibilité à la nicotine<sup>6</sup>. Les  $\alpha 4$  nAChR et VN pourraient être impliqués dans la fonction phagocytaire des macrophages<sup>92</sup>. L'exploration de l' $\alpha 7$  nAChR exprimé sur la membrane de surface cellulaire des macrophages systémiques et leur activation dans les états d'ischémie pourrait conduire à une diminution des macrophages polarisés M1<sup>20</sup>. Par ailleurs, aucune étude à ce jour n'a révélé la présence d' $\alpha 7$  nAChR sur les monocytes-macrophages chez les patients infectés et / ou asymptomatiques par le covid-19.

Dans cet article, nous avons souligné le fait que la source de l'ARDS et du MAS doit être relayée par les macrophages M1  $\alpha 7$  nAChR activés par ACE2 dans le cerveau via l'activation de la voie cholinergique pour provoquer des cas graves. Plusieurs autres facteurs nécessitent également des investigations complémentaires. TLR4 sont exprimés sur les macrophages mais l'association directe avec TLR2 est moins claire. Un rapport TLR 4 / TLR 2 accru pourrait induire une polarisation et une inflammation

des macrophages M1<sup>20</sup>, <sup>94</sup>. Une diminution du rapport TLR 4 / TLR 2 pourrait hypothétiquement favoriser les macrophages M2 et apporter une neuroprotection<sup>94,95</sup>. La dexmédétomidine (Dex) est un agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha 2$ . Dex possède des effets anti-inflammatoires en supprimant l'activation induite par le LPS de la voie TLR4 et NF- $\kappa$ B<sup>96</sup>. Dex limite la libération de cytokines telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL6. Cet effet via les mécanismes VN et  $\alpha 7$  nAChR a déjà été documenté<sup>97</sup>. Les relations entre  $\alpha 7$  nAChR et TLR nécessitent des recherches plus approfondies. Toutes ces hypothèses contribueront à préciser le déséquilibre des macrophages M1 / M2 dans les troubles poumon-cerveau.

Les traitements axés sur la polarisation des macrophages M2 dans les voies JAK / STAT et NF- $\kappa$ B nécessitent une validation clinique. Les agonistes du GTS-21 et de l' $\alpha 7$  et les puissants antagonistes de l' $\alpha 7$  comme l' $\alpha 7$  bungarotoxine nécessitent des études supplémentaires sur des modèles coV2.

La nicotine doit être testée comme traitement facultatif en raison de son faible profil de toxicité et de ses effets prévisibles sur la diminution de plusieurs combinaisons de cytokines MAS IL1b, IL6 et TNF- $\alpha$  en tant qu'agent neuroprotecteur plausible. En ce qui concerne les essais sur la nicotine, un essai clinique robuste sur un échantillon de patients et de cohortes de patients covid-19 légers est nécessaire pour définir l'implication du comportement tabagique et la susceptibilité voire la protection à la covid-19. Au moment de la rédaction de cet article, une cohorte de 489 patients est en cours (NCT04429815) et les résultats préliminaires d'une étude transversale observationnelle ont été rapportés<sup>98</sup>. Par exemple : un bras de contrôle placebo randomisé ou avec des formes pharmaceutiques existantes qui délivrent sans danger de la nicotine à dose stable connue (timbre, gencives, inhalateur, spray) aux patients fumeurs voire non-fumeurs. De tels essais doivent également se concentrer sur les antécédents médicaux du tabagisme. L'association de la nicotine avec d'autres candidats-médicaments diminuant la virémie devrait être rendue possible en ce qui concerne la pharmacologie et accélérer le

processus global. Bien que non approuvés par les autorités réglementaires pour l'abandon du tabac, des essais cliniques ont également démontré l'efficacité de la nortriptyline et de la clonidine, qui sont considérées comme des médicaments de deuxième intention dans la recherche sur le tabac<sup>6</sup>. Ces médicaments n'ont pas encore été testés dans la covid-19.

In fine, une association du blocage de l'ACE2 R et d'un inducteur plausible de réponse anti-inflammatoire pourrait être la solution du covid-19. L'hypothèse comprend peut-être les TLR (s) et HIF- $\alpha$  en tant que parties complémentaires de l'équation covid-19 et des sources possibles encore à explorer du MAS.

Les  $\alpha$ -7 nAChR sont exprimés sur les cellules endothéliales cérébrales suggérant que la BBB est altérée par la liaison à la nicotine<sup>99</sup>. La nicotine est en effet un puissant psychotrope stimulant dont l'addiction est le principal biais. Ainsi, il pourrait devenir un candidat fin de reclassement en R&D s'il respecte le rapport bénéfice / risque et l'hypothèse précédemment formulée.

Un article récent a révélé que les gènes régulés à la baisse dans les cellules CRFK et les modèles de chats dans l'infection à coronavirus tels que le covid-19, les monocytes et les macrophages pourraient conduire à une invasion systémique<sup>100</sup>. Un panel d'agonistes  $\alpha$ -7 nAChR<sup>101</sup> utilisés dans des essais cliniques comme le GTS-21 ou le tropisetron<sup>42</sup> ou / et des PAM comme l'Indinavir<sup>102</sup> doivent être testés sur des modèles Cov2. Les antagonistes de l' $\alpha$ -7 nAChR en tant que tests d' $\alpha$ -bungarotoxine et de méthyllycaconitine in vitro et des modèles in vivo pourraient préciser davantage les implications de la voie cholinergique dans la covid-19. À notre connaissance, aucun essai clinique sur ces médicaments n'est en cours. L'étude du rôle de la nicotine et de ses dérivés en tant que traitements cliniques potentiels chez les patients atteints de covid-19 a déjà été suggérée par quelques chercheurs.

Les approches basées sur les mécanismes des macrophages M2 dans le covid-19 pourraient aider à atteindre des traitements meilleurs et plus sûrs. Pour résumer, covid-19 est une équation à 4 variables possibles

applicable sur les futurs médicaments de R&D et les propositions de drug-repurposing des médicaments axées sur les cellules de la lignée macrophagique. Il s'agit tout d'abord, de préciser le déséquilibre ACE2 / ACE. Deuxièmement, le déséquilibre TLR2 / TLR4. Troisièmement, la régulation du connecteur induite par HIF-1 $\alpha$ . Quatrièmement, la régulation  $\alpha$ -7 nAChR.

Notre hypothèse n'interfère pas avec la combinaison préférée de médicaments aux propriétés antivirales pertinentes pour sarsCov2 qui préviennent également des complications mortelles. Le baricitinib et d'autres, y compris l'acétylsalicylate de lysine DL, probablement l'azithromycine et certains azoles lorsque les complications pulmonaires bactériennes et fongiques ne doivent pas être sous-estimées en tant qu'outils cliniques à leur schéma posologique déjà approuvé dans de nombreux pays pour des utilisations avec des analogies de Covid-19. L'association de médicaments cliniques sur des essais d'intérêt doit être menée d'urgence.

## Contributions des auteurs

*Le Dr Tafani Jean Pierre a fourni à l'auteur correspondant des informations relatives à la pathogenèse virale appliquée du coronavirus animal à sarscov2. De plus, ces informations ont été comparées à la PKPD des antiviraux de la pénétration transmembranaire du virus au processus de signalisation cellulaire.*

## Financements

Aucun financement n'a été fourni.

## Approbation éthique

Il s'agit d'une revue systématique et l'éthique n'est pas applicable.

## Disponibilité du data

Toutes les références sur les travaux de recherche présentés sont disponibles selon les critères de recherche traditionnelle à ce jour.

## Déclaration des conflits d'intérêts

L'auteur et les collaborateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## Remerciements

L'auteur remercie tout particulièrement Charlotte ABRIAL pour son travail de thèse sur «Caractérisation de la polarisation des macrophages pulmonaires humains et voies de régulation», Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, UFR DES SCIENCES DE LA SANTÉ, École doctorale GAO: «Des génomes aux organismes ». France.

Pour Changeux et al., Konstantinos F. et al. et Capo-vélez et al. Qui ont inspiré ce travail.

À Mika Turkia pour les idées brillantes.

## References

1. Dani, J. A. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure and Function and Response to Nicotine. *International review of neurobiology* **124**, 3 (2015).
2. Gahring, L. C. & Rogers, S. W. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression and function on nonneuronal cells. *AAPS J* **7**, E885-894 (2006).
3. Conejero-Goldberg, C., Davies, P. & Ulloa, L. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor: A link between inflammation and neurodegeneration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **32**, 693–706 (2008).
4. Rangwala, F. et al. Neuronal  $\alpha$ -Bungarotoxin Receptors Differ Structurally from Other Nicotinic Acetylcholine Receptors. *The Journal of Neuroscience* **17**, 8201 (1997).
5. Shen, J. & Yakel, J. L. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated calcium signaling in the nervous system. *Acta Pharmacol. Sin.* **30**, 673–680 (2009).
6. Benowitz, N. L. Clinical Pharmacology of Nicotine: Implications for Understanding, Preventing, and Treating Tobacco Addiction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **83**, 531–541 (2008).
7. Wang, H. et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ 7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* **421**, 384–388 (2003).
8. Mulcahy, M. J. & Lester, H. A. Granulocytes as models for human protein maker identification following nicotine exposure. *J Neurochem* **142**, 151–161 (2017).
9. Blanchet, M.-R. et al. Modulation of eosinophil activation in vitro by a nicotinic receptor agonist. *J. Leukoc. Biol.* **81**, 1245–1251 (2007).
10. De Rosa, M. J., Esandi, M. D. C., Garelli, A., Rayes, D. & Bouzat, C. Relationship between alpha 7 nAChR and apoptosis in human lymphocytes. *J. Neuroimmunol.* **160**, 154–161 (2005).
11. Hiemke, C. et al. Expression of alpha subunit genes of nicotinic acetylcholine receptors in human lymphocytes. *Neuroscience Letters* **214**, 171–174 (1996).
12. Kawashima, K., Fujii, T., Moriwaki, Y., Misawa, H. & Horiguchi, K. Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on  $\alpha$ 7 nAChRs. *Int. Immunopharmacol.* **29**, 127–134 (2015).
13. Borovikova, L. V. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* **405**, 458–462 (2000).
14. Sekhon, H. S. et al. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J. Clin. Invest.* **103**, 637–647 (1999).
15. Khan, M. A. S. et al. Lipopolysaccharide upregulates  $\alpha$ 7 acetylcholine receptors: stimulation with GTS-21 mitigates growth arrest of macrophages and improves survival in burned mice. *Shock* **38**, 213–219 (2012).
16. Maneu, V., Gerona, G., Fernández, L., Cuenca, N. & Lax, P. Evidence of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor expression in retinal pigment epithelial cells. *Vis Neurosci* **27**, 139–147 (2010).
17. Báez-Pagán, C. A., Delgado-Vélez, M. & Lasalde-Dominicci, J. A. Activation of the Macrophage  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* **10**, 468–476 (2015).doi : 10.1007/s11481-015-9601-5
18. Lu, B. et al.  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling Inhibits Inflammasome Activation by Preventing Mitochondrial DNA Release. *Mol Med* **20**, 350–358 (2014).
19. Wu, J. et al. Electrophysiological, pharmacological, and molecular evidence for alpha7-nicotinic acetylcholine receptors in rat midbrain dopamine neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **311**, 80–91 (2004).
20. Han, Z. et al. Activation of  $\alpha$ -7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Reduces Ischemic Stroke Injury through Reduction of Pro-Inflammatory Macrophages and Oxidative Stress. *PLoS ONE* **9**, e105711 (2014).
21. Bencherif, M., Lippiello, P. M., Lucas, R. & Marrero, M. B. Alpha7 nicotinic receptors as novel

- therapeutic targets for inflammation-based diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* **68**, 931–949 (2011).
22. Wang, H. *et al.* Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med* **10**, 1216–1221 (2004).
  23. Cai, B. *et al.* Alpha7 cholinergic-agonist prevents systemic inflammation and improves survival during resuscitation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **13**, 3774–3785 (2009).
  24. Vida, G., Peña, G., Deitch, E. A. & Ulloa, L.  $\alpha$ 7-Cholinergic Receptor Mediates Vagal Induction of Splenic Norepinephrine. *The Journal of Immunology* **186**, 4340–4346 (2011).
  25. Farsalinos, K., Angelopoulou, A., Alexandris, N. & Poulas, K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *European Respiratory Journal* (2020) doi:10.1183/13993003.01589-2020.
  26. Krafft, P. R. *et al.*  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Stimulation Attenuates Neuroinflammation through JAK2-STAT3 Activation in Murine Models of Intracerebral Hemorrhage. *BioMed Research International* <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/8134653/> (2017) doi:https://doi.org/10.1155/2017/8134653.
  27. Yang, Y.-H. *et al.* Acetylcholine Inhibits LPS-Induced MMP-9 Production and Cell Migration via the  $\alpha$ 7 nAChR-JAK2/STAT3 Pathway in RAW264.7 Cells. *Cell. Physiol. Biochem.* **36**, 2025–2038 (2015).
  28. Han, X. *et al.* Lipopolysaccharide-induced premature cervical ripening and inflammation in pregnant mice can be alleviated by nicotine. <https://www.researchsquare.com/article/rs-24975/v1> (2020) doi:10.21203/rs.3.rs-24975/v1.
  29. Kulkarni, R. & Jeyaseelan, S. Aiding and Abetting the Enemy: Nicotine Impairs the Macrophage Defense against Mtb. *Am J Respir Cell Mol Biol* **57**, 263–264 (2017).
  30. Zhong, X. *et al.* Abstract 1230: Nicotine induces expression of integrin-linked kinase in human lung carcinoma cells through  $\alpha$ 7 nAChR-mediated inhibition of AP-2A. *Cancer Res* **70**, 1230–1230 (2010).
  31. Li, Z.-Z. *et al.* Nicotine-induced upregulation of VCAM-1, MMP-2, and MMP-9 through the  $\alpha$ 7-nAChR-JNK pathway in RAW264.7 and MOVAS cells. *Mol Cell Biochem* **399**, 49–58 (2015).
  32. Guan, Y.-Z. *et al.* Nicotine Inhibits Microglial Proliferation and Is Neuroprotective in Global Ischemia Rats. *Mol Neurobiol* **51**, 1480–1488 (2015).
  33. GH 4C 1 nAChR  $\alpha$ 7-Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ 7 using QPatch. in (2018).
  34. Parrish, W. R. *et al.* Modulation of TNF release by choline requires  $\alpha$ 7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol. Med.* **14**, 567–574 (2008).
  35. Li, X. & Ma, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care* **24**, (2020).
  36. Bouadma, L. *et al.* Immune alterations during SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. *medRxiv* 2020.05.01.20087239 (2020) doi:10.1101/2020.05.01.20087239.
  37. Saylor, D. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol* **12**, 234–248 (2016).
  38. de Jonge, W. J. & Ulloa, L. The  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation. *Br J Pharmacol* **151**, 915–929 (2007).doi : 10.1038/sj.bjp.0707264
  39. Changeux, J.-P., Amoura, Z., Rey, F. & Miyara, M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios* (2020) doi:10.32388/FXGQSB.2.
  40. Abassi, Z., Knaney, Y., Karram, T. & Heyman, S. N. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Front. Immunol.* **11**, (2020).
  41. Tracey, K. J. The inflammatory reflex. *Nature* **420**, 853–859 (2002).
  42. Yang, T., Xiao, T., Sun, Q. & Wang, K. The current agonists and positive allosteric modulators of  $\alpha$ 7 nAChR for CNS indications in clinical trials. *Acta Pharm Sin B* **7**, 611–622 (2017).
  43. Rosas-Ballina, M. *et al.* The selective  $\alpha$ 7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE. *Mol. Med.* **15**, 195–202 (2009).
  44. Pavlov, V. A. *et al.* Selective  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis\*. *Critical Care Medicine* **35**, 1139–1144 (2007).
  45. Kox, M. *et al.* GTS-21 inhibits pro-inflammatory cytokine release independent of the Toll-like receptor stimulated via a transcriptional mechanism involving JAK2 activation. *Biochemical Pharmacology* **78**, 863–872 (2009).
  46. Yang, X., Zhao, C., Chen, X., Jiang, L. & Su, X. Monocytes primed with GTS-21/ $\alpha$ 7 nAChR (nicotinic acetylcholine receptor) agonist develop anti-inflammatory memory. *QJM hcx014* (2017) doi:10.1093/qjmed/hcx014.
  47. Lippi, G. & Henry, B. M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe

- coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* **167**, 105941 (2020).
48. Han, X., Ma, W., Zhu, Y., Sun, X. & Liu, N. Advanced glycation end products enhance macrophage polarization to the M1 phenotype via the HIF-1 $\alpha$ /PDK4 pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology* **514**, 110878 (2020).
  49. Abrial, C. Caractérisation de la polarisation des macrophages pulmonaires humains et voies de régulation. *Biologie cellulaire* 230 (2014). Thèse d'Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2014, NNT: 2014VERS0033/tel-01326578
  50. Chawla, A. Control of macrophage activation and function by PPARs. *Circ Res* **106**, 1559–1569 (2010).
  51. Wang, Q. *et al.* E-cigarette-Induced Pulmonary Inflammation and Dysregulated Repair are Mediated by nAChR  $\alpha 7$  Receptor: Role of nAChR  $\alpha 7$  in ACE2 Covid-19 receptor regulation. <https://www.researchsquare.com/article/rs-14392/v2> (2020) doi:10.21203/rs.2.23829/v2.
  52. Berlin, I., Thomas, D., Le Faou, A.-L. & Cornuz, J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine Tob Res* doi:10.1093/ntr/ntaa059.
  53. Arcavi, L. & Benowitz, N. L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* **164**, 2206–2216 (2004).
  54. Li, Y., Zhou, W., Yang, L. & You, R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research* **157**, 104833 (2020).
  55. Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS* **117**, 10970–10975 (2020).
  56. Oakes, J. M., Fuchs, R. M., Gardner, J. D., Lazartigues, E. & Yue, X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **315**, R895–R906 (2018).
  57. Farsalinos, K. *et al.* Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: In Silico Identification of an Interaction between SARS-CoV-2 and Nicotinic Receptors with Potential Therapeutic Targeting Implications. *International Journal of Molecular Sciences* **21**, 5807 (2020).
  58. Wu, Y. *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity* (2020) doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031.
  59. Goddery, E. *et al.* Antigen presentation by CNS-resident microglia and macrophages is required for antiviral CD8 T cell responses in the brain following CNS viral challenge. *The Journal of Immunology* **204**, 75.9-75.9 (2020).
  60. Vonck, K. *et al.* Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol* ene.14329 (2020) doi:10.1111/ene.14329.
  61. Vaira, L. A. *et al.* Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head & Neck* **42**, 1252–1258 (2020).
  62. Sepehrinezhad, A., Shahbazi, A. & Negah, S. S. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J. Neurovirol.* (2020) doi:10.1007/s13365-020-00851-2.
  63. Filatov, A. *et al.* Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus Journal of Medical Science* **12**, (2020).
  64. Mao, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* (2020) doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
  65. Zhou, Z., Kang, H., Li, S. & Zhao, X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol* 1–6 (2020) doi:10.1007/s00415-020-09929-7.
  66. Moriguchi, T. *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* **94**, 55–58 (2020).
  67. Hung, E. C. W. *et al.* Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin. Chem.* **49**, 2108–2109 (2003).
  68. D, Z., Py, Y., B, Z. & Yc, R. Fibrin D-dimer Fragments Enhance Inflammatory Responses in Macrophages: Role in Advancing Atherosclerosis. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17250637/> (2007) doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04570.x.
  69. Zhu, H. & Zhang, S. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor signaling activation correlates with response to radiotherapy and its inhibition reduces hypoxia-induced angiogenesis in lung cancer. *J. Cell. Biochem.* **119**, 7707–7718 (2018).
  70. Gerri, C. *et al.* Hif-1 $\alpha$  regulates macrophage-endothelial interactions during blood vessel development in zebrafish. *Nat Commun* **8**, 1–14 (2017).
  71. Mohamed, K. M. *et al.* Correlation between VEGF and HIF-1 $\alpha$  expression in human oral squamous cell carcinoma. *Exp. Mol. Pathol.* **76**, 143–152 (2004).

72. Fang, H.-Y. *et al.* Hypoxia inducible factors 1 and 2 are important transcriptional effectors in primary macrophages experiencing hypoxia. *Blood* **114**, 844–859 (2009).
73. Zhang, Q. *et al.* Nicotine induces hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in human lung cancer cells via nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling pathways. *Clin. Cancer Res.* **13**, 4686–4694 (2007).
74. Shatrov, V. A., Sumbayev, V. V., Zhou, J. & Brüne, B. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) triggers hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) accumulation via redox-dependent mechanisms. *Blood* **101**, 4847–4849 (2003).
75. Peyssonnaud, C. *et al.* HIF-1 $\alpha$  expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest* **115**, 1806–1815 (2005).
76. HIF Transcription Factors, Inflammation, and Immunity. *Immunity* **41**, 518–528 (2014).
77. Cramer, T. *et al.* HIF-1 $\alpha$  Is Essential for Myeloid Cell-Mediated Inflammation. *Cell* **112**, 645–657 (2003).
78. Huet, O., Choukroun, G. & Mira, J. Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation* **13**, 167–175 (2004).
79. Kim, S. Y. *et al.* Hypoxic stress up-regulates the expression of Toll-like receptor 4 in macrophages via hypoxia-inducible factor. *Immunology* **129**, 516–524 (2010).
80. Nishi, K. *et al.* LPS induces hypoxia-inducible factor 1 activation in macrophage-differentiated cells in a reactive oxygen species-dependent manner. *Antioxid. Redox Signal.* **10**, 983–995 (2008).
81. Soni, S. & Padwad, Y. S. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncologica* (2017).
82. Adamcio, B., Sperling, S., Hagemeyer, N., Walkinshaw, G. & Ehrenreich, H. Hypoxia inducible factor stabilization leads to lasting improvement of hippocampal memory in healthy mice. *Behavioural Brain Research* **208**, 80–84 (2010).
83. Utsugisawa, K., Nagane, Y., Obara, D. & Tohgi, H. Increased expression of  $\alpha 7$  nAChR after transient hypoxia in PC12 cells. *NeuroReport* **11**, 2209–2212 (2000).
84. Maouche, K., Gausserès, B., Maskos, U. & Movassat, J. CO-55: Rôle du nAChR  $\alpha 7$  au cours du développement du pancréas endocrine. (2016) doi:10.1016/S1262-3636(16)30073-8.
85. De Jonge, W. J., The, F. O., van der Zanden, E. P., van den Wijngaard, R. M. & Boeckxstaens, G. E. Inflammation and Gut Motility; Neural Control of Intestinal Immune Cell Activation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **41**, S10 (2005).
86. Lifshitz, L., Tabak, G., Gassmann, M., Mittelman, M. & Neumann, D. Macrophages as novel target cells for erythropoietin. *Haematologica* **95**, 1823–1831 (2010).
87. Duffield, J. S. Macrophages and Kidney Disease: Macrophages and Immunological Inflammation of the kidney. *Semin Nephrol* **30**, 234–254 (2010). doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.03.003
88. Krenkel, O. & Tacke, F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* **17**, 306–321 (2017).
89. Sinder, B. P., Pettit, A. R. & McCauley, L. K. Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. *J Bone Miner Res* **30**, 2140–2149 (2015).
90. Borges da Silva, H. *et al.* Splenic Macrophage Subsets and Their Function during Blood-Borne Infections. *Front Immunol* **6**, (2015).
91. Merad, M. & Martin, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 1–8 (2020) doi:10.1038/s41577-020-0331-4.
92. van der Zanden, E. P. *et al.* Vagus nerve activity augments intestinal macrophage phagocytosis via nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4\beta 2$ . *Gastroenterology* **137**, 1029–1039, 1039.e1–4 (2009).
93. Wang, N., Liang, H. & Zen, K. Molecular Mechanisms That Influence the Macrophage M1–M2 Polarization Balance. *Front. Immunol.* **5**, (2014).
94. Groft, S. G., Nagy, N., Shukla, S., Harding, C. V. & Boom, W. H. TLR2-Tpl2-dependent ERK Signaling Drives Opposite IL-12 Regulation in Dendritic Cells and Macrophages. *The Journal of Immunology* **204**, 226.2–226.2 (2020).
95. Quero, L., Hanser, E., Manigold, T., Tiaden, A. N. & Kyburz, D. TLR2 stimulation impairs anti-inflammatory activity of M2-like macrophages, generating a chimeric M1/M2 phenotype. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 245 (2017).
96. Liu, Z. *et al.* Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *International Immunopharmacology* **35**, 210–216 (2016).
97. Xiang, H., Hu, B., Li, Z. & Li, J. Dexmedetomidine Controls Systemic Cytokine Levels through the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway. *Inflammation* **37**, 1763–1770 (2014).

98. Miyara, M. *et al.* Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios* (2020) doi:10.32388/WPP19W.4.
99. Abbruscato, T. J., Lopez, S. P., Mark, K. S., Hawkins, B. T. & Davis, T. P. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO-1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells. *J Pharm Sci* **91**, 2525–2538 (2002).
100. Drechsler, Y., Vasconcelos, E. J. R., Griggs, L. M., Diniz, P. P. P. V. & Collisson, E. Host Gene Expression of Macrophages in Response to Feline Coronavirus Infection. *Cells* **9**, 1431 (2020).
101. Ulloa, L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov* **4**, 673–684 (2005).
102. Ekins, S. *et al.*  $\alpha 7$ -Nicotinic acetylcholine receptor inhibition by indinavir: implications for cognitive dysfunction in treated HIV disease. *AIDS* **31**, 1083–1089 (2017). doi:10.1097/QAD.0000000000001488

---

[Preprint available posted on SSRN server](#), version anglaise complète  
online sur le serveur SSRN, le 26 Août 2020, revue le 02/09/2020,  
*Erratum : Remdesivir supprimé sur la version française.*