

## **La réduction de risque et de dommage (RdRD) est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ?**

Dr Ivan BERLIN

Hôpital Pitié-Salpêtrière – Université P. & M. Curie,  
Faculté de médecine, Département de pharmacologie,  
47, bd de l'Hôpital 75013 Paris  
France  
Email : [ivan.berlin@aphp.fr](mailto:ivan.berlin@aphp.fr)

### **Résumé**

Pour répondre à la question évoquée dans le titre, il faut distinguer :

1. l'effet sur la santé d'une consommation tabagique chronique faible versus modérée ou forte en les comparant à l'absence de la consommation ;
2. l'effet sur la santé d'une réduction de la consommation chronique forte, modérée ou faible mais consommation maintenue versus l'arrêt de la consommation.

Ce document présente des éléments de réponse aux questions suivantes :

1. Est-ce qu'une consommation chronique du tabac (tabac à fumer : cigarettes) faible est associée
  - a) à un risque augmenté de mortalité et de morbidité par rapport à l'absence de consommation tabagique ?
  - b) à un plus faible risque de mortalité et de morbidité par rapport à une consommation chronique modérée ou forte ?
- 2.1. Est-ce qu'une réduction d'une consommation chronique est associée à une réduction de risque de mortalité et de morbidité par rapport au maintien de la consommation ?
- 2.2. Est-ce que le risque de mortalité et de morbidité associé à la réduction de la consommation est similaire ou non par rapport à l'arrêt de la consommation ?

La revue de la littérature source, publications originales, d'études de cohorte de grande puissance avec un suivi long permet de répondre aux questions comme suit :

Réponses à la Question 1 :

- a) Même une faible consommation chronique (0 < 5 cigarettes/jour (cpj)) est associée à une augmentation de mortalité et de morbidité par rapport à l'absence de consommation tabagique.
- b) Le risque de morbidité et de mortalité augmente avec l'augmentation de la consommation (cpj), mais une plus faible consommation est associée à un plus faible risque pour la santé qu'une plus forte consommation.

Réponses à la Question 2 :

A ce jour, il n'est pas démontré que la réduction de la consommation chronique du tabac est associée à une réduction du risque de mortalité par rapport au maintien de la consommation. Il est clairement démontré, par contre, que l'arrêt total de la consommation est associé à une réduction de la mortalité. Pour le cancer du poumon, les gros fumeurs (>15 cpj) peuvent avoir une réduction de risque mineure s'ils réduisent leur consommation, probablement parce que le risque en excès de départ est très élevé. Toutefois, nous n'avons pas des éléments pour dire que cette réduction d'incidence de cancer du poumon est associée à une réduction de la mortalité toute cause.

## Introduction

Pour répondre à la question évoquée dans le titre, il faut distinguer deux situations différentes :

1. L'effet sur la santé d'une consommation tabagique chronique faible versus modérée ou forte en les comparant à l'absence de la consommation

et

2. L'effet sur la santé d'une réduction de la consommation chronique forte, modérée ou faible mais consommation maintenue versus l'arrêt complet de la consommation.

(A noter que toutes les données qui seront présentées ci-dessous concernent la consommation de tabac en forme de cigarettes.)

Quand on parle de risque (ou réduction du risque) lié à l'utilisation d'un produit, dans notre cas : consommation des cigarettes, il faut comprendre qu'on parle du **risque en excès** (excess risk) (ou réduction du risque en excès) par rapport à un risque de base.

Plus précisément, nous répondrons séparément aux deux questions suivantes :

1. Est-ce qu'une consommation chronique du tabac faible est associée

a) à un risque augmenté de mortalité et de morbidité par rapport à l'absence de consommation tabagique ?

b) à un plus faible risque pour la santé qu'une consommation chronique modérée ou forte ?

2. Est-ce qu'une réduction d'une consommation chronique est associée à une réduction de risque pour la santé par rapport au maintien de la consommation et est-ce que le risque associé à la réduction de la consommation est similaire ou non par rapport à l'arrêt de la consommation ?

Si l'on parle de risque pour la santé, 3 critères sont à considérer : la mortalité, la morbidité et les variables intermédiaires. Bien entendu, le critère le plus important est la mortalité, suivi de près par l'évaluation de la morbidité (cardiovasculaire, cancer, infectieuse, etc) et suivi de très loin par l'évaluation des variables intermédiaires. Les variables intermédiaires (« surrogate » en anglais) sont des mesures cliniques, biologiques ou non-biologiques dont on avait démontré qu'elles sont associées à une morbidité. Par exemple, la pression artérielle élevée est une variable intermédiaire parce qu'il a été démontré qu'elle est un facteur de risque des accidents vasculaires cérébraux; la présence dans le plasma des substances cancérigènes contenues dans la fumée du tabac est associée au risque des cancers liés au tabac. On doit considérer aussi l'abstinence tabagique comme variable intermédiaire parce qu'elle est *associée* (dans le sens d'une réduction du risque) à la mortalité et à la morbidité par rapport au maintien de la consommation tabagique.

De ce fait, nous allons prioritairement nous intéresser à la mortalité, secondairement à la morbidité et tertièrément nous allons aborder les associations entre l'état tabagique et des variables intermédiaires biologiques en précisant, dès maintenant, que les données des variables intermédiaires ne peuvent pas servir de base à aucune conclusion.

## **Méthode**

Sources : bibliographie personnelle, l'inclusion des articles pertinents a été vérifiée par une recherche PubMed avec les mots clé : smoking reduction AND mortality AND morbidity AND cardiovascular AND myocardial infarction AND stroke AND cancer AND lung cancer. Seulement les articles publiés dans les revues internationales à comité de lecture des études de cohortes de grande puissance ont été inclus.

## **Partie I**

### **1. 1. Est-ce qu'une consommation chronique du tabac faible est associée**

**a) à un risque augmenté de mortalité et de morbidité par rapport à l'absence de consommation tabagique ?**

**b) à un plus faible risque pour la santé qu'une consommation chronique maintenue modérée ou forte ?**

Pour répondre à ces questions, nous allons d'abord comparer les relations « dose-mortalité » pour la consommation de tabac, consommation d'alcool, l'indice de masse corporel (IMC) et de l'exercice physique.

Les courbe de gauche de la Figure 1 montre l'augmentation de la mortalité toute cause en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour (Chokshi 2015). La relation est strictement linéaire aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Il est particulièrement important d'observer la linéarité entre mortalité et consommation faible: le risque relatif (RR) de mortalité est déjà augmenté d'environ 50% avec 1 à 4 cpj.

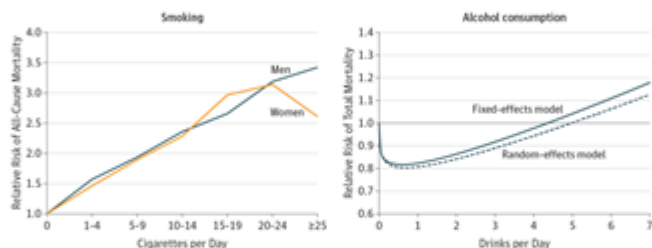


Figure 1

Figure Legend:

Examples of Linear Curve for Mortality vs Cigarette Use and J-Shaped Curve for Mortality vs Alcohol Consumption. Smoking plot created using data from Bjartveit and Tverdal. Alcohol consumption plot adapted from Di Castelnuovo et al.

Date of download: 9/24/2015

Copyright © 2015 American Medical Association. All rights reserved.

Les courbes côté droit de la Figure 1 indiquent (évalué par deux modèles différents) le RR de mortalité toute cause en fonction du nombre de verre d'alcool consommé par jour. Ici, la relation n'est pas linéaire, elle est en forme de « J » : le RR est plus élevé avec zéro consommation qu'avec une faible consommation, les consommations faibles sont associées à une réduction de mortalité par rapport à l'absence de consommation ; l'augmentation de la consommation est associée, grosso modo, après 3 verres/j, à une augmentation de mortalité. L'association morbidité et consommation de l'alcool est plus détaillée dans « Alcool et médecine générale, Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves » (<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1146.pdf>)

La Figure 2 montre l'association de cpj avec la mortalité toute cause chez les femmes (Pirie et al. 2013). Nous retrouvons la relation linéaire et on peut confirmer que même une petite consommation (<5cpj) est associée à une augmentation de mortalité.

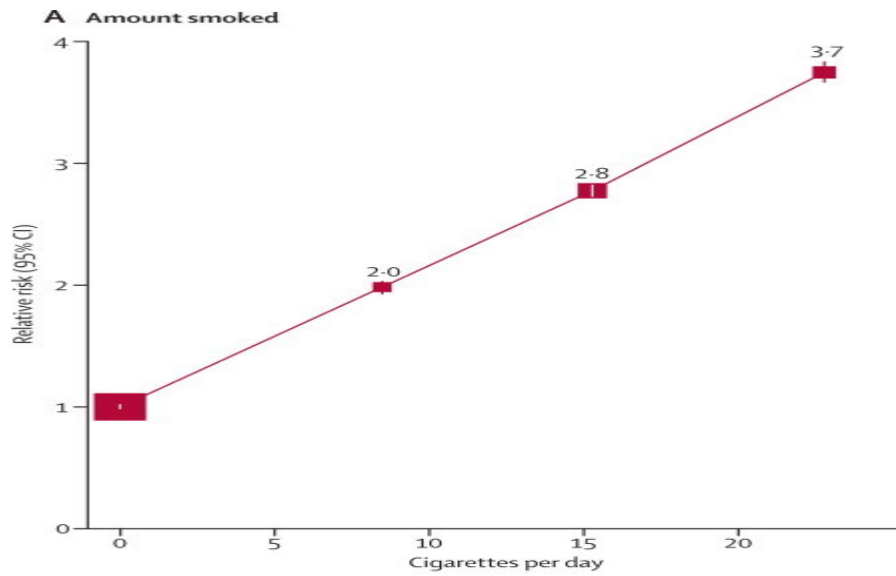


Figure 2  
La hauteur des rectangles reflète les IC 95%

La Figure 3 décrit la relation entre l'IMC (indice de masse corporel) et la mortalité chez les personnes qui n'ont jamais fumé régulièrement et chez celles qui fument (Prospective Studies Collaboration, 2009). Les 2 courbes sont en forme de « J », indiquant que la mortalité est la plus faible si l'IMC est entre 19.9 et 24.9 kg/m<sup>2</sup> et augmente si l'IMC inférieur ou supérieur à cette fourchette. On voit aussi que le tabagisme déplace la courbe en « J » d'une façon parallèle vers le haut : le tabagisme augmente la mortalité à toutes les valeurs d'IMC, une interaction purement additive.

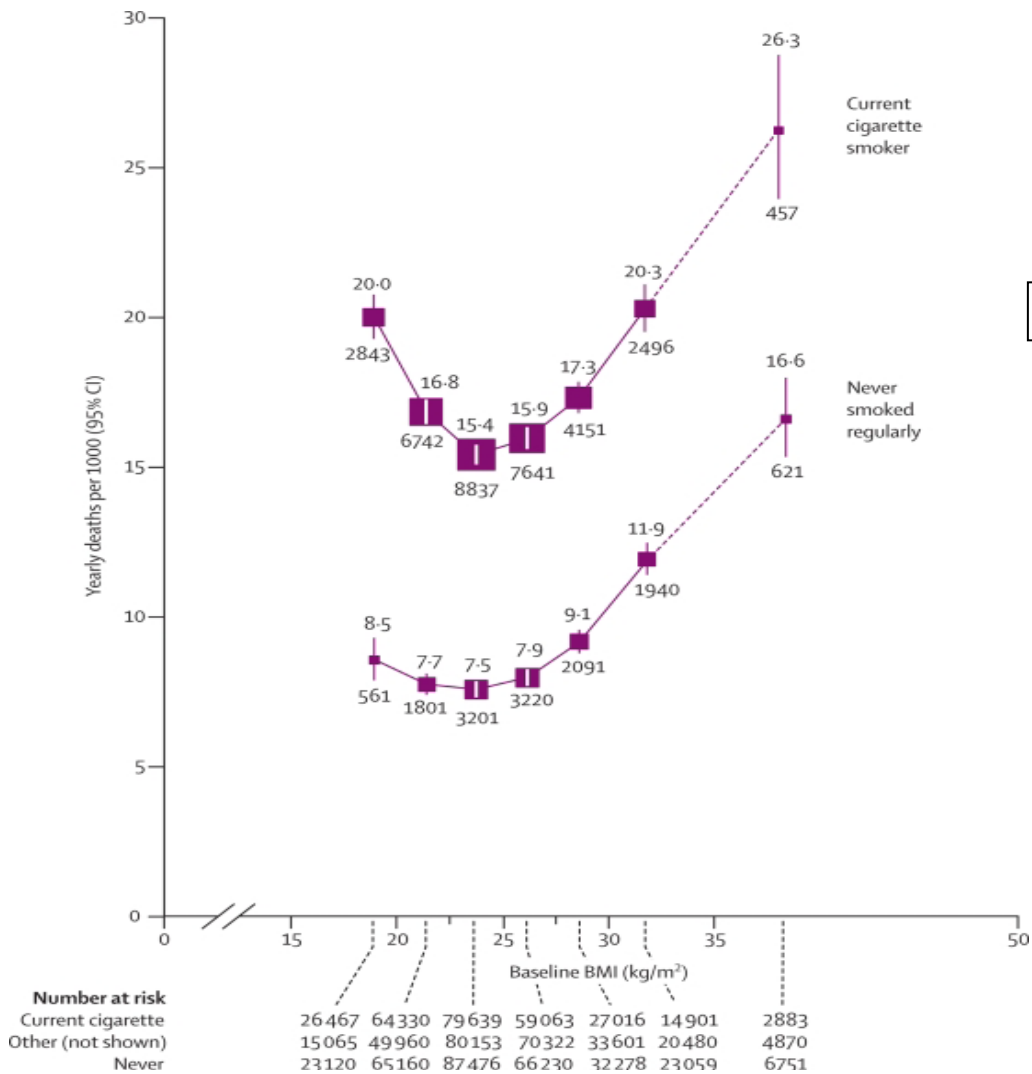


Figure 3

Regardons maintenant la Figure 4 qui montre la relation entre le nombre d'heures d'exercice physique par semaine et la mortalité toute cause (courbe en bas à droite) chez les personnes ayant une maladie coronaire stable (Mons et al. 2014). Même <4 h d'exercice physique par semaine réduit la mortalité, la réduction est la plus forte avec 9 à 13 h d'exercice physique par semaine mais si on en fait plus, la mortalité augmente.

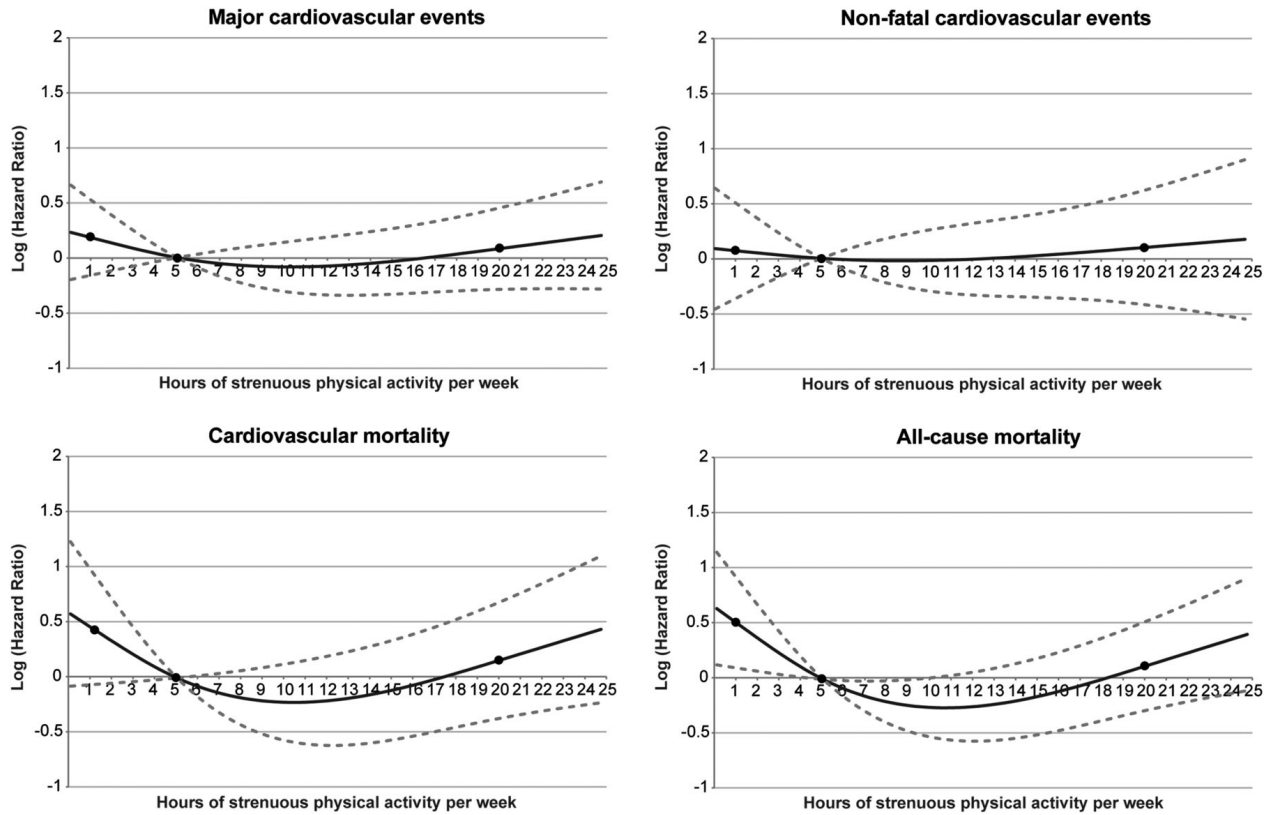


Figure 4

La Figure 5 montre, cette fois, la relation entre les évènements coronaires et cpj. La première partie des courbes montre que le risque augmente brusquement avec des consommations très faibles. Le RR augmente même à  $1 < 5$  cpj ou si un non-fumeur est exposé à un tabagisme passif (Morris et al. 2015). L'augmentation du risque est particulièrement accentuée pour les petites consommations de 1 à 2 cpj. Au-delà de 5 cpj, l'augmentation du risque est moindre et devient linéaire avec une pente modeste: le risque d'évènements coronaires est presque similaire si on fume 5 cpj ou  $> 5$  cpj.

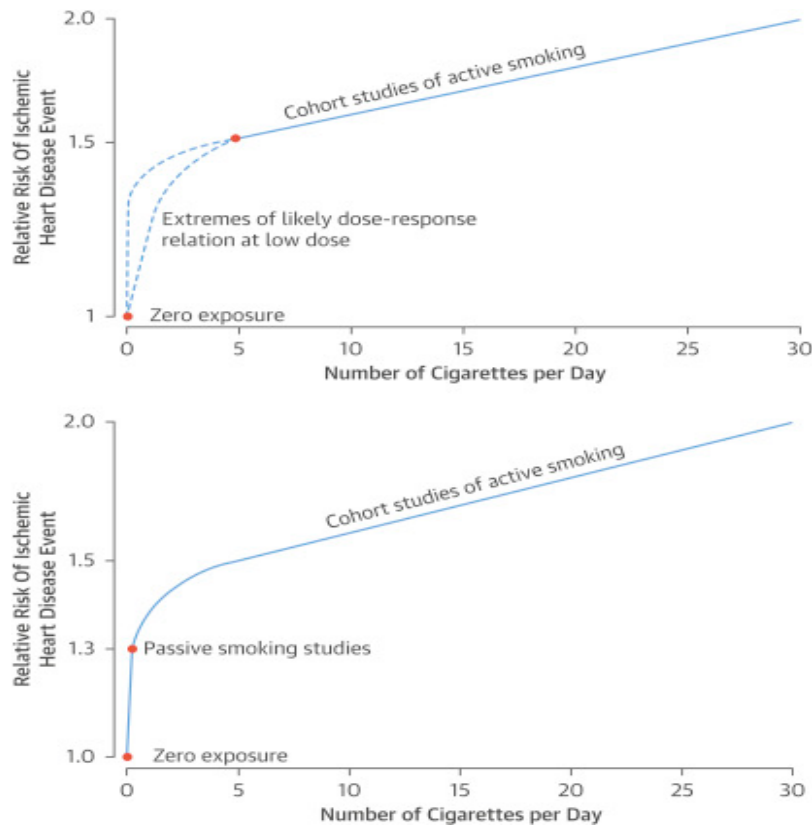


Figure 5



La relation dose-morbidité existe aussi pour le diabète de type 2 (DT2), un exemple relativement peu connu. Les petits fumeurs (light smokers) ont déjà un risque significativement supérieur aux non-fumeurs, et le risque augmente d'une façon linéaire avec l'intensité du tabagisme ou avec le paquet-année comme montre la Figure 6 (Pan et al. 2015).

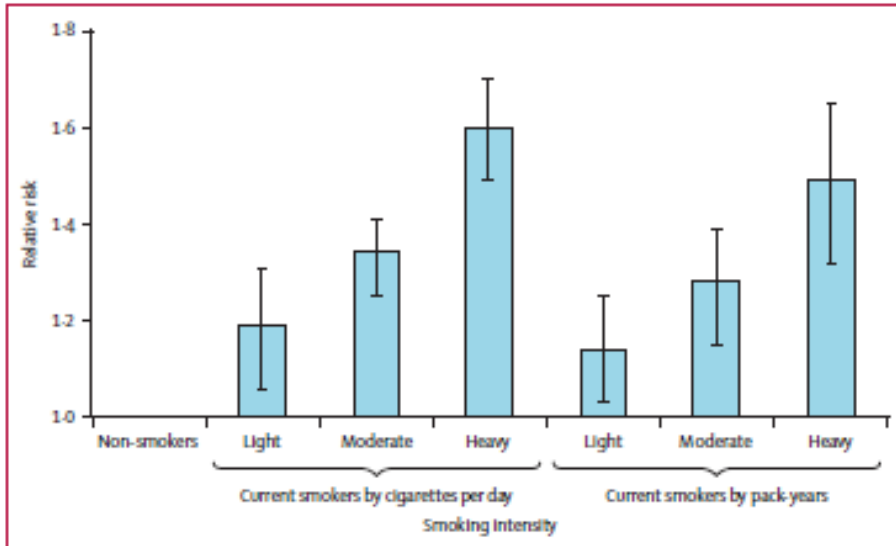


Figure 6

Figure 2: Relation of smoking intensity with risk of incident type 2 diabetes

Il est important de comparer les courbes de dose-mortalité ou dose-morbidité. Cela permet de différencier ces relations et conclure que contrairement à l'alcool, à l'obésité ou à l'exercice physique, l'augmentation de mortalité ou morbidité avec les cigarettes augmente d'une façon linéaire : même une petite consommation augmente la mortalité ou la morbidité contrairement aux autres exemples cités où l'association dose-mortalité est en forme de « J » indiquant qu'il existe une consommation (poids) optimale.

Le Tableau 1 montre les résultats d'une étude de cohorte norvégienne avec un suivi de 32 ans (Bjartveit & Tverdal, 2005). Fumer 1 à 4 cpj augmente significativement la mortalité toute cause, son effet est particulièrement néfaste chez les femmes chez lesquelles le risque du cancer du poumon est multiplié par 5. Bien entendu, une consommation plus élevée (5 à 9 cpj) est associée à un plus grand risque de mortalité et de morbidité. Il est à noter que les les IC 95 % entre 1-4 cpj et 5-9 cpj chevauchent ce qui montre l'absence de différence de risque entre 1 à 4 cpj et 5 à 9 cpj.

<b>Tableau 1. Odds ratios ajustées (IC 95%)</b>		
<b>Fument 1 à 4 cpj</b>		
MORTALITE par	Hommes	Femmes
Coronaropathie	<b>2.74 (2.07 - 3.61)</b>	<b>2.94 (1.75 - 4.95)</b>
Tout cancer	1.08 (0.78 - 1.49)	1.14 (0.84 - 1.55),
Cancer du poumon	2.79 (0.94 to 8.28)	<b>5.03 (1.81 - 13.98)</b>
<b>Toute cause</b>	<b>1.57 (1.33 to 1.85)</b>	<b>1.47 (1.19 - 1.82)</b>
<b>Fument 5 à 9 cpj</b>		
Coronaropathie	<b>2.47 (2.06 - 2.94)</b>	<b>3.55 (2.57 - 4.89)</b>
Tout cancer	<b>1.63 (1.38 - 1.92)</b>	<b>1.44 (1.22 - 1.71)</b>
Cancer du poumon	<b>11.30 (6.59 - 9.39)</b>	<b>11.85 (6.43 - 1.84)</b>
<b>Toute cause</b>	<b>1.94 (1.77 - 2.12)</b>	<b>1.90 (1.69 - 2.14)</b>

## Réponses aux questions 1 a) et b)

1. Est-ce qu'une consommation chronique du tabac faible est associée

a) à un risque augmenté de mortalité et de morbidité par rapport à l'absence de consommation tabagique ?

Réponse : Oui, même une faible consommation (0 < 5 cpj) peut entraîner une augmentation de mortalité et de morbidité.

b) à un plus faible risque pour la santé qu'une consommation chronique modérée ou forte ?

Réponse : Oui, le risque de morbidité et de mortalité augmente avec l'augmentation de la consommation (cpj), une plus faible consommation est associée à un plus faible risque de santé qu'une plus forte consommation.

## Partie II

### 2. Est-ce qu'une réduction d'une consommation chronique est associée à une réduction de risque pour la santé par rapport au maintien de la consommation et est-ce que le risque associé à la réduction de la consommation est similaire ou non par rapport à l'arrêt de la consommation ?

Le Tableau 2 résume les résultats d'une étude de cohorte de 19732 hommes et femmes danoises suivis pendant 16 ans (Godtfredsen et al. 2002). Ni le risque de mortalité toute cause, ni le risque cardiovasculaire ou cancer n'est réduit chez les fumeurs qui ont réduit leur consommation. On retrouve ce qu'un grand nombre d'études a déjà démontré : le risque de mortalité diminue à l'arrêt du tabac. De plus, la mortalité toute cause est plus élevée parmi les réducteurs de la consommation que parmi les petits fumeurs.

Tableau 2. Mortalité Réf. =1, fumeurs continus	Hazard ratio (HR) (IC 95%)
Toute cause <b>Réducteurs</b> Abstinentes (ex-fumeurs) Petit fumeurs	<b>1.02 (0.89-1.17)</b> 0.65 (0.56-0.74) 0.75 (0.69-0.82)
Cardiovasculaire <b>Réducteurs</b> Abstinentes (ex-fumeurs) Petit fumeurs	<b>1.01 (0.76-1.35)</b> 0.88 (0.68-1.15) 0.91 (0.76-1.08)
K lié au tabagisme <b>Réducteurs</b> Abstinentes (ex-fumeurs) Petit fumeurs	<b>0.91 (0.63-1.31)</b> 0.36 (0.22-0.59) 0.53 (0.41-0.69)
Maladie respiratoire <b>Réducteurs</b> Abstinentes (ex-fumeurs) Petit fumeurs	<b>1.20 (0.70-2.07)</b> 0.77 (0.44-1.35) 0.77 (0.54-1.09)

Ni une réduction de 33%, ni une réduction 50% ne réduit le risque d'évènements coronaires, qui, par ailleurs est réduit chez les petits fumeurs et chez les ex-fumeurs (Tableau 3) (Godtfredsen et al. 2003).

<b>Tableau 3. Tout évènement coronaire Réf. fumeurs continu ≥15 g de tabac/jour</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
Ex-fumeurs	0.68 (0.53-0.88)
Petit fumeurs (1-14 g de tabac/j)	0.71 (0.63-0.79)
<b>Réduction de 50%</b>	<b>1.02 (0.83-1.24)</b>
<b>Réduction de 33%</b>	<b>0.99 (0.86-1.15)</b>

Le Tableau 4 résume les résultats d'une cohorte norvégienne de plus que 40000 personnes suivies pendant 13 ans (Tverdal & Bjartveit, 2006). Par rapport à ceux qui n'ont pas réduit leur consommation (cpj) d'au moins de 50%, ceux qui ont réduit leur consommation de plus que 50% n'en tiraient aucun bénéfice pour leur santé.

<b>Tableau 4. Réduction de cpj &gt;50% par rapport à pas de réduction de &gt;50% (réf. OR=1)</b>	<b>OR ajustée (IC 95%)</b>
Mortalité toute cause	<b>1.02 (0.84-1.22)</b>
Mortalité CV	<b>1.02 (0.75-1.39)</b>
Mortalité coronaire	<b>0.96 (0.65-1.41)</b>
Mortalité par cancer lié au tabagisme	<b>0.86 (0.57-1.29)</b>
Mortalité par cancer du poumon	<b>0.66 (0.36-1.21)</b>

Le Tableau 5 présente les résultats d'une cohorte sud-coréenne. 475 734 hommes ont été suivis pendant 10 ans (Song et al. 2008). Par rapport aux fumeurs qui n'ont pas réduit leur consommation (cpj) ceux qui ont réduit leur consommation n'avaient aucune réduction significative d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou infarctus du myocarde, contrairement aux ex-fumeurs. (S réduction significative, NS pas de réduction statistiquement significative)

Tableau 5. AVC Réf. 1= pas de réduction	≥20 à 10-19	≥20 à <10	10-19 à <10	Sevrés	Ex- fumeurs Long terme
Total	NS	NS	NS	S	S
Ischémique	NS	NS	NS	S	S
Hémorragique	NS	NS	NS	S	S
Hémorragie subarachnoïde	NS	NS	NS	S	S
Infarctus du myocarde	NS	NS	NS	S	S

Les résultats présentés dans le Tableau 6 sont les seuls à montrer un bénéfice de la réduction de la consommation tabagique sur la santé (Gerber et al. 2012). 4633 ouvriers (hommes seulement) ont été suivis en Israël entre 1963 et 2005. Leur statut tabagique a été évalué en 1965, les changements se sont faits donc entre 1963 et 1965. Par rapport à ceux qui n'ont pas changé leur consommation, ceux qui l'ont réduite, ont eu une réduction de mortalité toute cause, cardiovasculaire (CV) et non-cardiovasculaire. Ce qui est surprenant, c'est que chez ceux qui ont arrêté de fumer, seulement la mortalité toute cause a diminué mais pas la mortalité CV ou non-CV.

<b>Tableau 6. (HR, IC95%) Consommation</b>	<b>Augmentée</b>	<b>Inchangée</b>	<b>Réduite</b>	<b>Arrêtée</b>
Mortalité toute cause	1.14 (0.99-1.32)	1	<b>0.85</b> <b>(0.77-0.95)</b>	<b>0.78</b> <b>(0.69-0.89)</b>
Mortalité CV	1.14 (0.92-1.41)	1	<b>0.77</b> <b>(0.66-0.94)</b>	0.84 (0.70-1.05)
Mortalité non-CV	1.14 (0.88-1.25)	1	0.98 (0.87-1.10)	0.90 (0.77-1.05)

Après la publication de l'étude de Gerber et al. (2012), Hart et al. (2013) ont décidé d'appliquer exactement la même analyse que Gerber et al (2012) sur les données de deux cohortes écossaises indépendantes (comprenant, cette fois, aussi des femmes). La réplique sur les échantillons écossais n'a pas pu confirmer les résultats de Gerber et al. (2012). Le Tableau 7A montre les résultats de la cohorte A (N=1524, évalués en 1970-73 et en 1977 pour la consommation tabagique) et le Tableau 7B ceux de la cohorte B (N=3730, évalués en 1972-76 et en 1977-79).

Tableau 7A. Consommation	Augmentée	Inchangée	Réduite	Arrêtée
Mortalité toute cause	1.15 (0.97-1.35)	1	<b>0.91</b> <b>(0.75-1.10)</b>	<b>0.66</b> <b>(0.56-0.78)</b>
Mortalité CV	0.99 (0.75-1.30)	1	<b>0.90</b> <b>(0.66-1.22)</b>	0.84 (0.66-1.08)
Mortalité non-CV	1.12 (0.90-1.39)	1	<b>1.0</b> <b>(0.78-1.28)</b>	<b>0.74</b> <b>(0.59-0.92)</b>

Tableau 7B. Consommation	Augmentée	Inchangée	Réduite	Arrêtée
Mortalité toute cause	1.17 (1.04-1.32)	1	<b>1.08</b> <b>(0.97-1.20)</b>	<b>0.75</b> <b>(0.67-0.84)</b>
Mortalité CV	1.03 (0.84-1.26)	1	<b>1.14</b> <b>(0.95-1.35)</b>	1.05 (0.88-1.24)
Mortalité non-CV	1.10 (0.95-1.29)	1	<b>0.97</b> <b>(0.84-1.12)</b>	<b>0.73</b> <b>(0.63-0.85)</b>

Les résultats de Hart et al. 2013 ne confirment pas ceux de Gerber et al. (2012). La réduction de consommation tabagique n'est pas associée à une réduction de risque de mortalité. Par contre, l'arrêt de la consommation réduit non seulement la mortalité toute cause mais aussi la mortalité CV et non-CV.



Hart et al. (2013) font la synthèse des 4 publications princeps évaluant spécifiquement l'effet de la réduction de la consommation sur la mortalité (Tableau 8). La réduction de mortalité n'est observée que dans la cohorte israélienne (hommes seulement), elle n'est pas observée dans les cohortes danoise, norvégienne et écossaises qui incluaient aussi les femmes.

Tableau 8.	Risque Relatif réduction versus consommation inchangée	IC 95%
Godtfredsen et al. 2002	<b>1.02</b>	<b>0.89 à 1.17</b>
Tverdal & Bjartveit 2006	<b>1.02</b>	<b>0.84 à 1.22</b>
Gerber et al. 2012	<b>0.85</b>	<b>0.77 à 0.95</b>
Hart et al. 2013 cohorte A	<b>0.91</b>	<b>0.75 à 1.10</b>
Hart et al. 2013 cohorte B	<b>1.08</b>	<b>0.97 à 1.20</b>

### Réduction de la consommation et risque de cancer

Nous avons pu identifier 2 études de grande puissance rapportant l'effet de la réduction de la consommation sur le risque de cancer. Godtfredsen et al. (2005) ont trouvé que les réducteurs de consommation (réduction de la consommation de 50% à partir de  $\geq 15$  cpj) sont à plus faible risque d'incidence de cancer du poumon que les grands fumeurs ( $\geq 15$  cpj) qui continuent à fumer. Selon les calculs des auteurs, une réduction de consommation de 62% n'est associée qu'à une réduction de 27% de l'incidence du cancer du poumon. Un bénéfice mitigé et certainement moindre que ce qu'entraîne un arrêt complet de la consommation. Dans le groupe de réducteurs, l'incidence du cancer du poumon est plus élevée chez les hommes qui ont arrêté de fumer à  $< 5$  ans que chez les petits fumeurs (light smokers) (1 à 14 cpj). L'incidence du cancer du poumon est plus élevée chez les ex-fumeurs de longue durée (arrêt depuis  $> 5$  ans que chez les jamais fumeurs (Figure 8) indiquant que même une abstinence de longue durée ( $> 5$  ans) est associée à un risque d'incidence de cancer du poumon plus élevée que n'avoir jamais fumé. Ceci laisse à suggérer que l'effet cancérogène de la consommation des cigarettes introduit des changements dans les systèmes biologiques qui persistent pendant des années.

Les auteurs concluent que le bénéfice de la réduction pour le risque du cancer du poumon est mineur et certainement moindre que ce qu'entraîne un arrêt complet de la consommation qui doit rester l'objectif thérapeutique.

**Figure. Age-Standardized Incidence Rates of Lung Cancer**

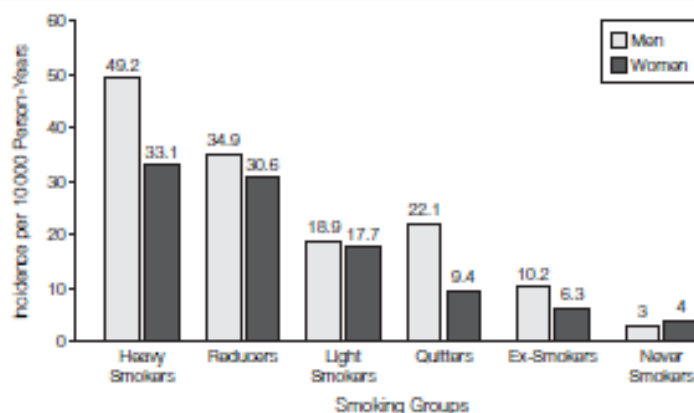


Figure 8

Incidence rates are based on the second examination in 11 151 men and 8563 women from Copenhagen, Denmark.

Le Tableau 9 (Song et al. 2008b) montre les données lors d'un suivi des hommes sud-coréens pendant 11 ans. (Il s'agit de la même cohorte que Song et al. 2008a).

Définitions : Gros fumeur (Gf):  $\geq 20$  cpj ; Fumeur modéré (Fm): 10-19 cpj ; Petit fumeur (Pf):  $<10$  cpj. (Ajustement pour tous les facteurs confondants, pas d'ajustement sur la durée du tabagisme – un facteur de confusion majeur – voir plus loin.)

Tableau 9. HR (IC 95%) Gf en continu: HR=1	Gf→Fm	Gf→Pf	Fm→Pf	Arrêt	Ex-fumeur depuis longtemps
Tout cancer	1.06 (0.93-1.20)	1.24 (0.97-1.57)	0.86 (0.76-0.98)	0.91 (0.83-1.00)	0.81 (0.76-0.88)
Cancers liés au tabagisme	1.00 (0.87-1.15)	1.11 (0.91-1.35)	0.89 (0.78-1.00)	0.79 (0.70-0.89)	0.66 (0.60-0.72)
Cancer du poumon	0.77 (0.56-1.05)	0.45 (0.21-0.96)	0.33 (0.22-0.49)	0.22 (0.15-0.31)	0.21 (0.17-0.25)

L'arrêt réduit significativement le risque de tout cancer. L'incidence des cancers liés au tabagisme ne se réduit que si un fumeur modéré devient petit fumeur ; le risque de cancer du poumon diminue si un grand fumeur devient petit fumeur mais ne diminue pas si un grand fumeur devient fumeur modéré. Une réduction en soi ne peut donc pas être considérer comme un facteur de réduction de risque de cancer.

Lee (Lee 2013) a réalisé une revue de la littérature sur l'effet de la réduction de la consommation des cigarettes (Tableau 10). Il a aussi inclus les études de puissance faible. A part la réduction de risque de 19% pour le cancer du poumon, les RR de cette méta-analyse réfutent l'hypothèse que la réduction de la consommation améliore la mortalité ou la morbidité.

Tableau 10.	RR	IC 95%
Mortalité toute cause	<b>0.92</b>	<b>0.85–1.01</b>
CV risque	<b>0.93</b>	<b>0.84–1.03</b>
Cancer du poumon	<b>0.81</b>	<b>0.74-0.88</b>
Cancer lié au tabac	<b>0.95</b>	<b>0.88-1.02</b>

Il faut noter que le risque en excès du cancer du poumon lié à la consommation des cigarettes est essentiellement lié à la durée de l'exposition et moins à l'intensité de la consommation (cpj ou paquet-année). Autrement dit, la durée de la consommation contribue plus au risque que l'intensité de la consommation comme le montre le Tableau 11 ci-dessous (Peto 2012).

**Table I** Predicted lung cancer incidence rates per 100 000 per year in non-smokers (NS), and excess incidence rates (ES) and excess relative risks (ERR) in smokers of 1 pack per day from age 15

Tableau 11

Age	Incidence in non-smokers NS Age <sup>4</sup>	Excess incidence in smokers ES (Age – 15) <sup>4</sup>	Pack-years P (Age – 15)	Excess rel risk ERR = ES/NS	ERR per pack-year ERR/P
30	0.8	3.7	15	4.6	0.30
40	2.6	28.6	25	11.1	0.45
50	6.3	109.8	35	17.5	0.50
60	13.0	300.0	45	23.1	0.51
70	24.1	669.5	55	27.8	0.51
80	41.1	1305.9	65	31.8	0.49

Puisque le risque en excès de morbidité et de mortalité est plus lié à la durée de l'exposition (puissance 4) qu'à l'intensité de la consommation (puissance 2), il n'est pas étonnant que la réduction de la consommation n'a pas d'effet sur la mortalité ou morbidité par rapport au maintien de la consommation.

Réponse à la question

2. Est-ce qu'une réduction d'une consommation chronique est associée à une réduction de risque pour la santé par rapport au maintien de la consommation et est-ce que le risque associé à la réduction de la consommation est similaire ou non par rapport à l'arrêt de la consommation ?

Réponse : Il n'est pas démontré que la réduction de la consommation chronique du tabac est associée à une réduction du risque de mortalité par rapport au maintien de la consommation. Il est acquis, par contre, que l'arrêt total de la consommation est associé à une réduction de la mortalité. Pour le cancer du poumon, les gros fumeurs (>15 cpj) peuvent avoir un bénéfice d'une réduction de risque mineure s'ils réduisent leur consommation. Probablement, ce bénéfice n'existe que si on passe d'une consommation élevée à une consommation très faible. Toutefois, nous n'avons pas d'éléments pour dire que cette réduction d'incidence de cancer du poumon en excès par rapport aux non-fumeurs est associée à une réduction de la mortalité toute cause.

## **Conclusion 2**

**Il n'est pas justifié de recommander la réduction de la consommation de tabac en vue de réduire le risque pour la santé lié à la consommation du tabac. La réduction de risque de l'incidence du cancer du poumon en passant d'une consommation forte à une consommation modérée ou faible est mineure et nettement inférieure à la réduction de risque liée à l'arrêt complet de la consommation.**

**La réduction du risque pour d'autres types de morbidité n'est pas démontrée.**

**De ces faits, la réduction de la consommation ne peut être qu'une étape intermédiaire vers un arrêt complet de la consommation tabagique.**

Les données évoquées plus haut ne concernent que la réduction de la consommation sans intervention. Le rôle des outils thérapeutiques (pharmacologiques) de sevrage (ou potentiellement de la cigarette électronique) dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au tabac reste à évaluer.

Toute intervention, même efficace, introduit un certain niveau de risque qui doit être simultanément évalué. Une intervention pharmacologique peut être associée à un plus fort bénéfice pour la santé si elle entraîne plus d'abstinence, et, au contraire, peut aussi réduire le bénéfice pour la santé de l'arrêt tabagique si elle augmente le risque de morbidité ou mortalité par effets indésirables graves. Ce raisonnement est valable aussi pour la cigarette électronique.

## **Partie III**

### **Effets de la réduction de la consommation sur les variables intermédiaires et l'effet des TSN**

Nous avons trouvé une étude interventionnelle avec 152 fumeurs ayant une maladie cardiaque, incapable d'arrêter de fumer et qui a évalué l'effet de la réduction de la consommation sur des variables intermédiaires. Dans le groupe « réduction », l'objectif était une réduction de la

20

consommation de cigarettes de 50% ; dans le groupe contrôle, la consommation pouvait se maintenir. Aucune différence significative n'a été détectée à 6 mois pour l'angine de poitrine, pour la qualité de vie, nicotinurie/cotininurie, fibrinogène, CRP, nombre de globules blancs ou substances cancérogènes (Joseph et al. 2008).

Selon une revue Cochrane (Stead & Lancaster 2007), les TSN augmentent par 2 fois la probabilité de réduire le nombre de cpj d'au moins de 50%. Mais cette réduction de la consommation n'est pas suivie par la réduction de CO dans l'air expiré ou la cotinine (urinaire/salivaire/plasmatique) impliquant que la réduction de la consommation est associée à une plus forte extraction des substances par les utilisateurs – connue sous le nom de phénomène de compensation

A ce jour, à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée évaluant l'effet de la réduction de la consommation induit par les TSN ou d'autres médicaments sur la mortalité ou sur la morbidité liées à la consommation tabagique.

## Références

Bjartveit K, Tverdal A. 2005. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tobacco Control* 14:315–320. doi: 10.1136/tc.2005.011932

Chokshi D. 2015. J-shaped curves and public health. *JAMA* 314:1339-40.

Gerber Y, Myers V, Goldbourt U. 2012. Smoking reduction at midlife and lifetime risk in men: A prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 175: 1006-12.

Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, Vestbo J, Osler M. 2002. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: A 16-year follow-up of 19,732 men and women from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol*. 156: 994-1001.

Godtfredsen NS, Osler M, Vestbo J, Andersen I, Prescott E. 2003. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. *J Epidemiol Community Health* 57: 421-6.

Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. 2005. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 294:1505-10.

Joseph AM, Hecht SS, Murphy SE, Lando H, Carmella SG, Gross M, Bliss R, Le CT, Hatsukami DK. 2008. Smoking reduction fails to improve clinical and biological markers of cardiac disease. A randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 10: 671-81.

Hart C, Gruer L, Bauld L. 2013. Does smoking reduction in midlife reduce mortality risk? Results of 2 long-term prospective cohort studies of men and women in Scotland. *Am J Epidemiol* 178: 770-9.

Lee PN. 2013. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV1 – A review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 67:372-81

Mons U, Hahmann H, Brenner H. 2014. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart* 100:1043-9.

Morris PB, Ference BA, Jahangir E et al. 2015. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 66:1378-91.

Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. 2015. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3:958-67.

Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. 2013. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 381(9861):133-41.

Peto J. 2012. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Br J Cancer* 107:406-7.

Prospective Studies Collaboration. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373(9669): 1083–96.

Song YM, Cho HJ. 2008a. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: A cohort study in Korean Men. *Stroke*; 39:2432-8.

Song YM, Sung J, Cho HJ. 2008b. Reduction and Cessation of Cigarette Smoking and Risk of Cancer: A Cohort Study of Korean Men. *J Clin Oncol*; 26:5101-6.

Stead LF, Lancaster T. 2007. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3. Art. No.: CD005231. DOI: 10.1002/14651858.CD005231.pub2

Tverdal A, Bjartveit K. 2006. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco Control* 15: 472-80.