

Tabagisme et COVID-19

Webinaire FARES

19 juin 2021

Ivan Berlin

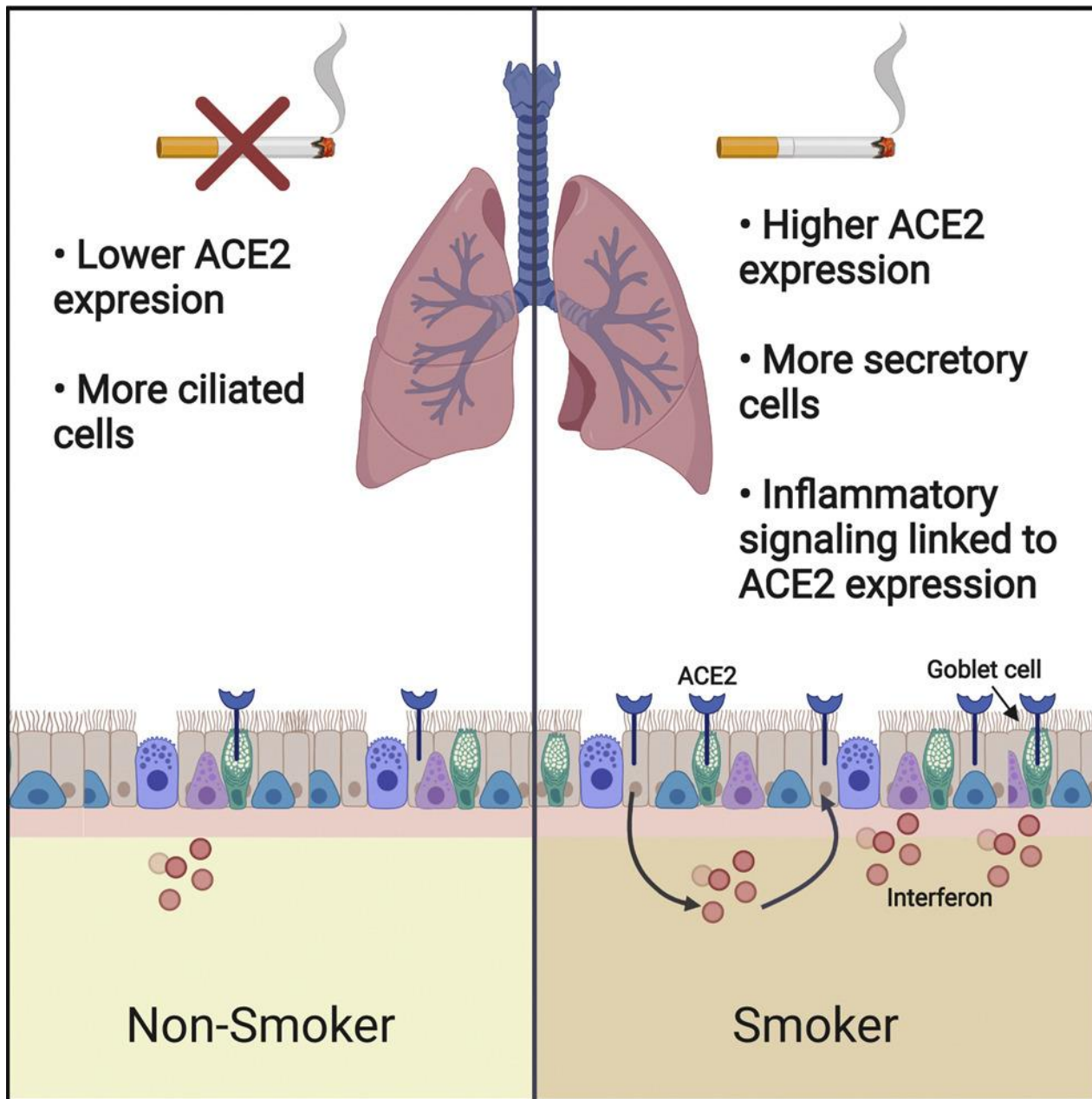
Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, Paris

Centre universitaire de médecine générale et santé publique, UNISANTE, Lausanne

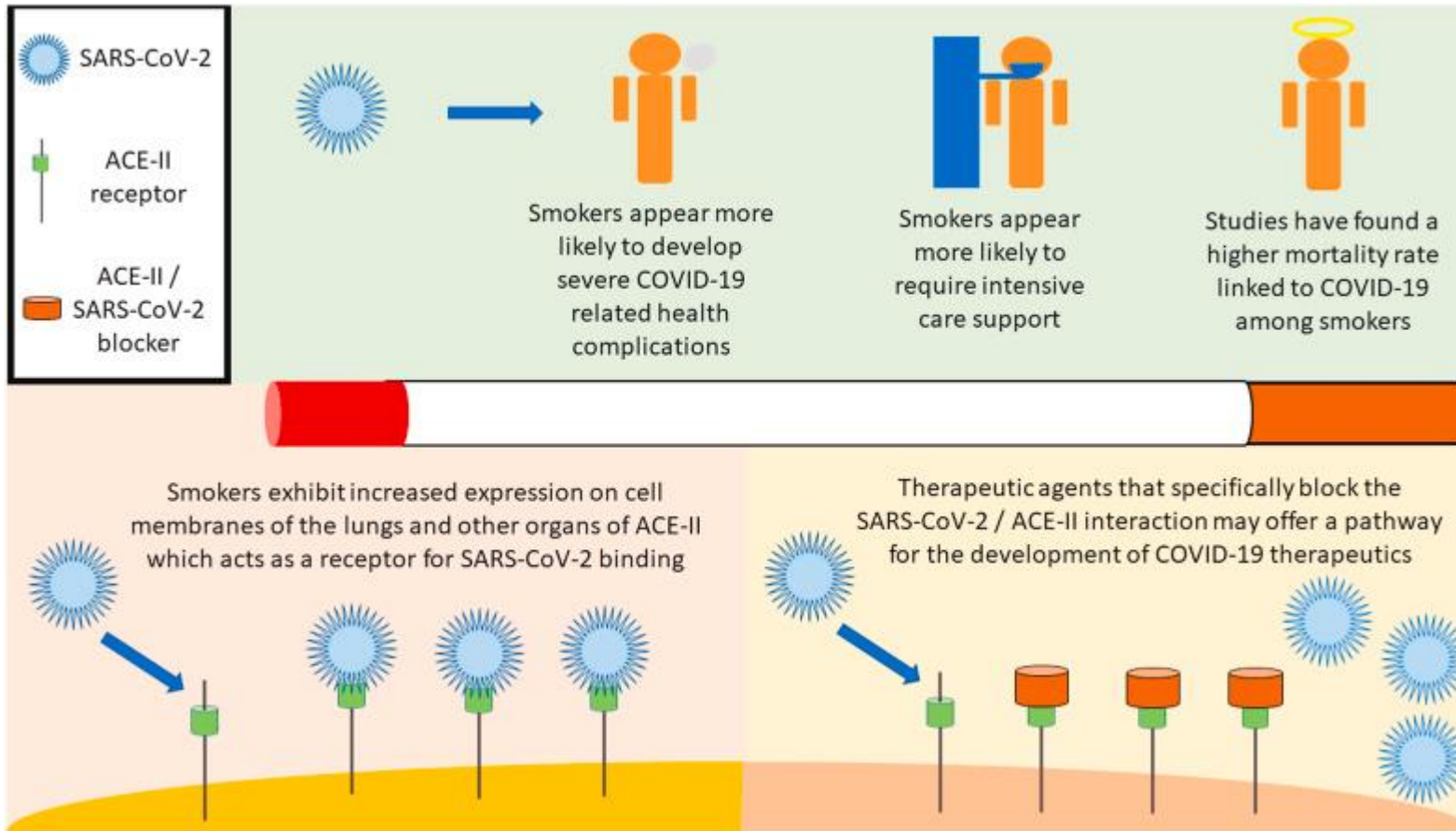
Préambule

- Le risque infectieux toute cause est plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.
- Le tabac fumé attaque prioritairement le même système – les voies respiratoires - que le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2).

Attendu: actions additionnelles → COVID-19 (coronavirus disease 2019) plus grave chez les fumeurs et même chez les ex-fumeurs – **risque en excès/risque résiduel plus élevé que chez les jamais fumeurs** → à tenir compte de la *durée d'abstinence* tabagique.



- ACE2 des poumons: pas d'effet âge, sexe mais chez les fumeurs: **upregulation**
 - ACE2 exprimé dans plusieurs cellules pulmonaires, y compris cellules sécrétoires
 - **Tabagisme chronique (tabac fumé) déclenche l'expansion des ACE2 dans plusieurs cellules pulmonaires y compris sécrétoires**
 - ACE2 est aussi "upregulé" par les infections virales et par l'interféron.
- **effets additionnels**



Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Kc R, Dua K, Patel RP, Peterson GM, O'Toole RF. Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106237. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106237. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33246296; PMCID: PMC7674982.

Types des études s'intéressant **secondairement** au rôle des cigarettes – COVID-19

Les données sont des résultats secondaires et sur « **smoking** »

A noter:

- **tabac ≠ nicotine ≠ tabac oral ≠ autres formes** de tabac à combustion (pipe, cigare, chicha);
- pas de données spécifiques sur SADEN (systèmes alternatifs de délivrance de la nicotine: produits du vapotage: CE, pods et produits similaires; tabac chauffé (grillé) et traitements de substitution nicotinique (TSN)

1. Sévérité de COVID-19

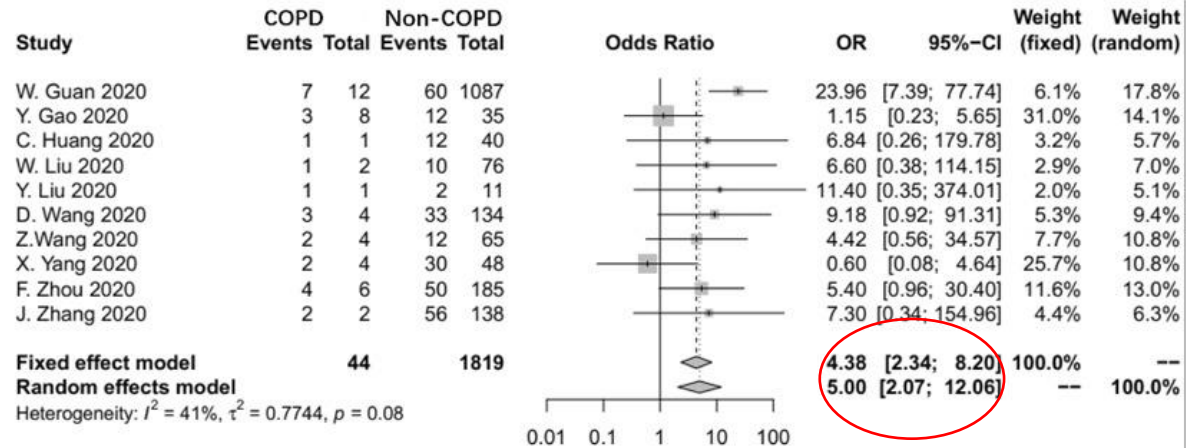
- Etudes observationnelles, rétrospectives en situation clinique
- Comparaison selon un critère interne (gravité +/-)
- Méta-analyses des études observationnelles

	COVID-19	OR ou RR	IC 95%	Remarque
Lowe et al. JAMA Int. Med. Jan. 2021	Hospitalisation 30 PA vs jamais fumeurs	2.25	1.76-2.88	Risque dose-dépendant (paquet-année) et cumulatif Rôle de risque en excès/risque résiduel
	Décès	1.89	1.29-1.76	
Li et al. 2020 J. Int Med. 2020	Données observationnelles de séries de cas	5.5	3.1-9.9	Gravité pas expliquée par les altérations pulmonaires radiologiques
	Méta-analyse de 10 études	2.5	1.9-3.3	
Tabagisme actuel ET antérieur Patanavanich & Glantz NTR 2020	Progression vers une forme plus grave	1.91	1.42-2.59	19 études observationnelles
Fumeur actuel	Grave ou critique	1.98	1.16-3.38	47 études observationnelles
ATCD tabagisme	Grave ou critique	1.31	1.12-1.54	
	Mortalité à l'hôpital	1.26	1.20-1.32	
Reddy et al.. J Med Virology. Sept. 2020	Progression	2.18	1.06-4.49	
	Besoin intubation	1.20	1.01-1.42	

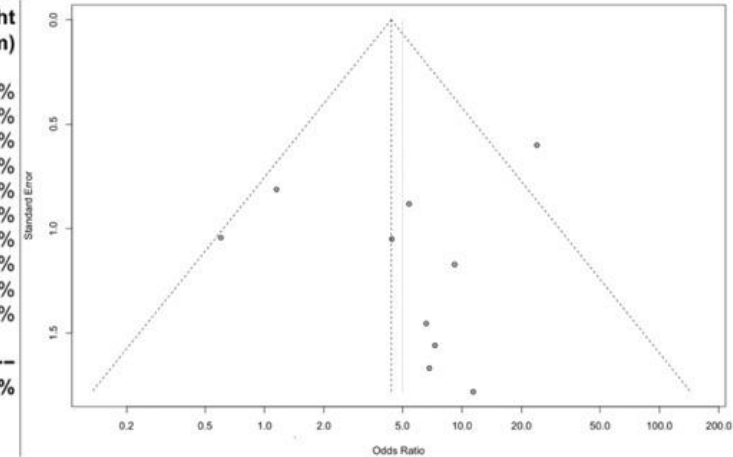
The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis

Zhao et al. Journal of Medical Virology, First published: 15 April 2020, DOI: (10.1002/jmv.25889)

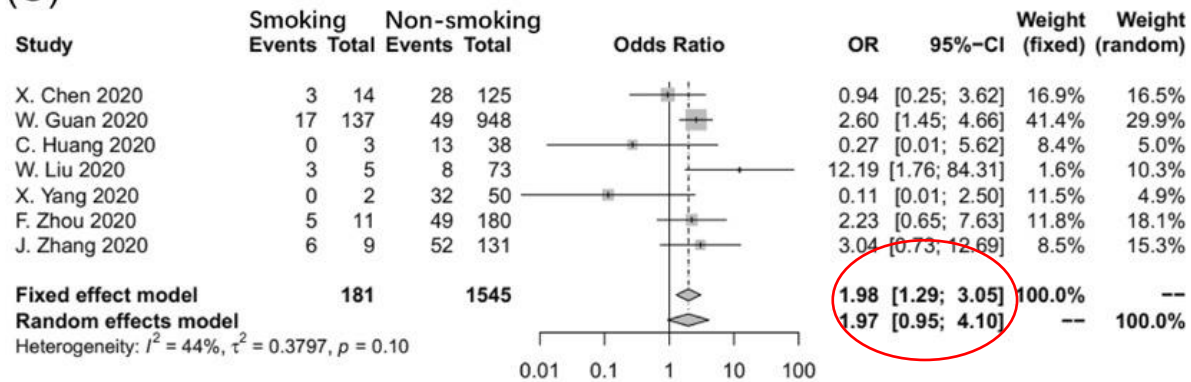
(A)



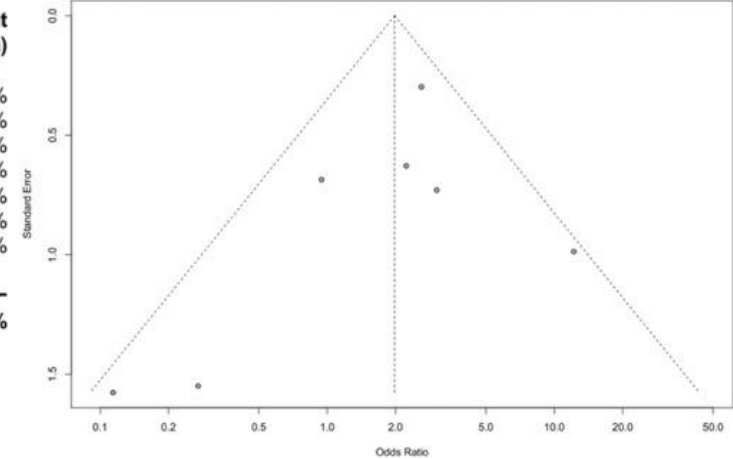
(B)



(C)



(D)



BPCO ou tabagisme – cas plus graves

Williamson et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463

Both current and former smoking were associated with a higher risk in models that were adjusted for age and sex only, but in the **fully adjusted model current smoking was associated with a lower risk (fully adjusted HR 0.89 (0.82–0.97))**, which concurs with the lower than expected prevalence of smoking that was observed in previous studies among patients with COVID-19 in China (10), France(11) and the United States (19). We investigated this in more depth post hoc by **adding covariates individually to the age, sex and smoking model**, and found that the **change in hazard ratio was driven largely by adjustment for chronic respiratory disease (HR 0.98 (0.90–1.06) after adjustment)**. This and other comorbidities could be consequences of smoking, highlighting that the **fully adjusted smoking hazard ratio cannot be interpreted causally** owing to the inclusion of factors that are likely to mediate smoking effects. We therefore then **fitted a model adjusted for demographic factors only (age, sex, deprivation and ethnicity)**, which showed a **non-significant positive hazard ratio for current smoking (HR 1.07 (0.98–1.18))**. **This does not support any postulated protective effect of nicotine** (9,20), but suggests that any increased risk with current smoking is likely to be small and will need to be clarified as the epidemic progresses and more data accumulate,

N=17,278,392; Décès: 10,926

Smoking	HR unadjusted	IC 95%
Never	1.00	
Former	1.43	1.37-1.49
Current	1.14	1.05-1.23

← Adjustment for comorbidities

**Adjustment for age, sex, deprivation, ethnicity:
HR 1.07 95%CI: 0.98–1.18**

Déclaration 'je fume' potentiellement biaisée

2. Dépistage viral/sérologie

- **Etudes transversales** – caractéristiques associées avec RT-PCR + vs RT-PCR –: **inadaptées pour montrer une « protection »**
- **Pas d'étude prospective** (par ex. exposés/non-exposés), suivi des populations, qui pourrait évaluer un effet protecteur –**comme les études avec les vaccins**
- Sérologie: Pas de **suivi** de séroconversion chez les RT-PCR - /RT-PCR +
- **Evaluation de l'état tabagique incertaine (aucune étude avec vérification biologique de l'exposition)**

Fumeur hospitalisé – faussement ex-fumeur (par ex. a fumé il y a 2,3,4... jours) - **ex-fumeur se confond avec fumeur actuel ou non-fumeur** (ex. données de porte-avions Charles de Gaulle)

Miyara et al. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19.

<https://www.geios.com/read/WPP19W.4>

La prévalence des fumeurs parmi les cas en ambulatoires et hospitalisés plus faible que dans Baromètre santé 2018, France. Est-ce une comparaison valide?

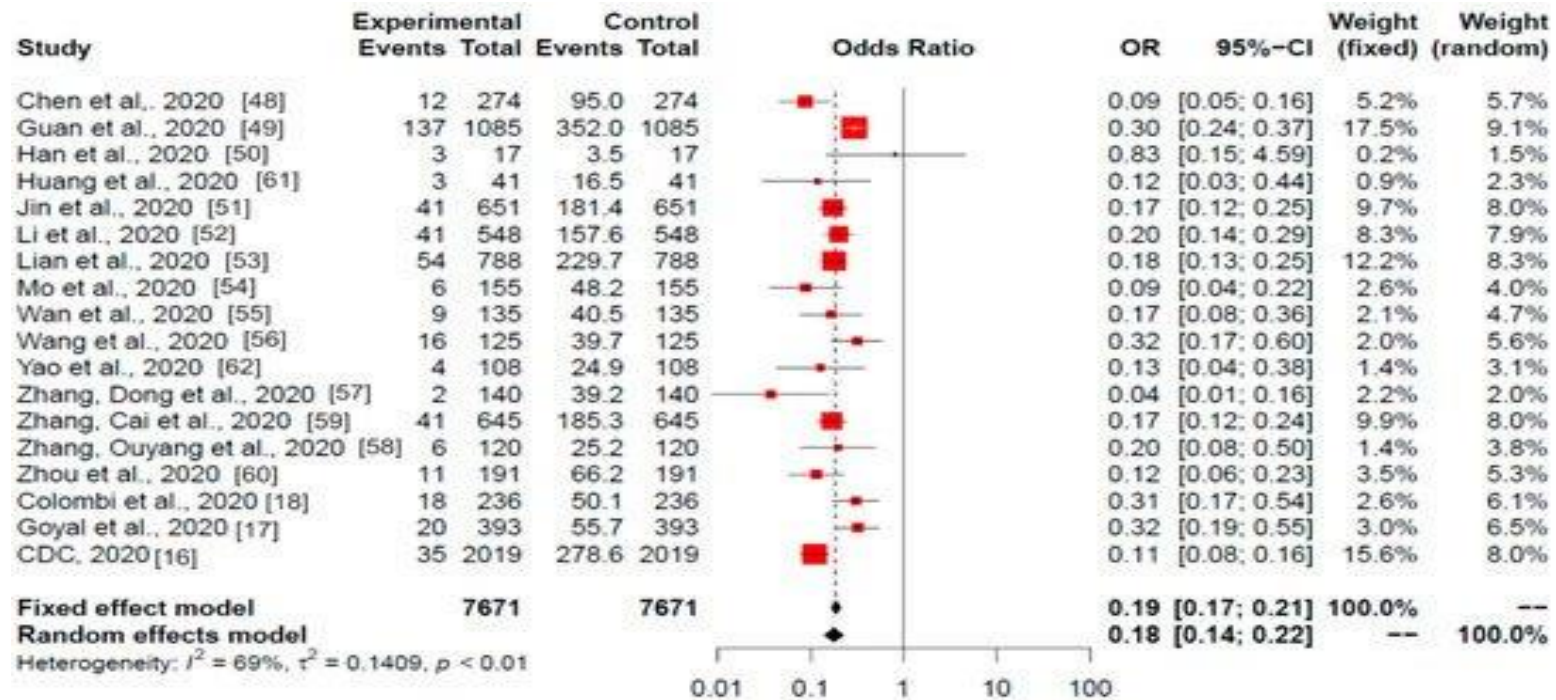
A comparer aux patients ambulatoires ou hospitalisés sans COVID-19 et en temps réel (étude cas-témoins).

La population hospitalière a une prévalence de tabagisme notablement plus basse.

	SIR CI95%	p value
Main <u>analysis</u> - <u>Inpatients</u>	0.23 [0.14 - 0.39]	<0.001
Main <u>analysis</u> - <u>Outpatients</u>	0.23 [0.11 - 0.45]	<0.001
Sensitivity analysis excluding patients older than 75 years - <u>Inpatients</u>	0.26 [0.15 - 0.45]	<0.001
Sensitivity analysis excluding patients older than 75 years - <u>Outpatients</u>	0.17 [0.08 - 0.38]	<0.001
Sensitivity analysis considering the patients with missing smoking status as daily smokers - <u>Inpatients</u>	0.27 [0.16 - 0.43]	<0.001
Sensitivity analysis considering the patients with missing smoking status as daily smokers - <u>Outpatients</u>	0.40 [0.24 - 0.67]	<0.001
<u>Outpatients healthcare workers</u>	0.16 [0.05 - 0.49]	<0.001
<u>Outpatients without healthcare workers</u>	0.30 [0.13 - 0.72]	<0.001

Main analysis involved all included patients, and those older than 75 years were considered in the 65-75 years age class for standardization

Comparaison de prévalence de fumeurs entre hospitalisés pour COVID-19 et la population générale de différent pays (Chine, USA, Italie).



Gonzalez-Rubio et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hospitalised Current Smokers and COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(20), 7394; <https://doi.org/10.3390/ijerph17207394>

Conclusion: fumer protège (!) contre COVID-19.

Est-ce que c'est une comparaison valide et peut-on avoir confiance en ces résultats?

Commentaire: Berlin I, Thomas D. Does Smoking Protect against Being Hospitalized for COVID-19? DOI: [10.3390/ijerph17249559](https://doi.org/10.3390/ijerph17249559)

**Efficacité de la nicotine en prévention de l'infection COVID-19
chez le personnel soignant »
« NICOVID PREV »**

Investigateur coordonnateur : Zahir AMOURA
Service de Médecine Interne 2, Institut E3M
Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP. Sorbonne
Université
Co-investigateur coordonnateur : Florence
TUBACH
Département de Santé Publique
Hôpital Pitié-Salpêtrière – APHP. Sorbonne
Université
Responsable scientifique : Raphael GAILLARD
Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie Paris
15ème
GHU Psychiatrie et neurosciences, site Sainte
Anne
Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de
Paris (AP-HP)

Les fumeurs actifs quotidiens **sont rares chez les patients ambulatoires ou hospitalisés atteints de COVID19**. De nombreux arguments suggèrent que la **nicotine serait responsable de cet effet protecteur, via le récepteur nicotinique de l'acetylcholine (nAChR)**.

La nicotine pourrait inhiber la pénétration et la propagation du virus et avoir un rôle prophylactique sur l'infection COVID19 et en particulier chez les soignants qui sont à risque élevé d'infection.

Objectif principal : Évaluer l'efficacité de la nicotine en patchs pendant 14 en termes de prévention de l'infection COVID-19 (symptomatique ou non) parmi **le personnel médical et non médical NON FUMEUR au contact de patients**

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583410?term=%C2%AB+NICOVID+PREV&cntry=FR&draw=2&rank=1>

Schéma d'administration :

Escalade de dose :

- Palier 1 : 3.5 mg/j (1/2 patch) pendant 3 jours (J1 à J3)
- Palier 2 : 7 mg/j (1 patch) pendant 6 jours (J4 à J9) ;
- Palier 3 : 10,5 mg/j (1,5 patchs simultanés) pendant 6 jours (J10 à J15) ;
- Palier 4 (Dose cible) : 14 mg/j (2 patchs simultanés) pendant 83 jours (J16 à J98)

1633 sujets à inclure pour avoir 1330 sujets randomisés



Search on Qeios

Discover

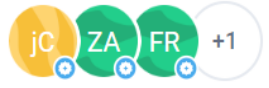
About

How It Works

Membership

Sign Up Free

Log In



218367 2 2707



Version History

Share



Altmetric Score



Tags

- Nicotine
- nicotinic receptor
- COVID-19
- Smoking
- SARS-CoV-2

Capture rectangulaire

Article Rating

2.00 | 2 Votes

Review Article

Article Apr 22, 2020

Qeios ID: FXGQSB.2

Open Access | CC BY | Cite

<https://doi.org/10.32388/FXGQSB.2>

A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications

Preprint v2

jean-pierre CHANGEUX, Zahir Amoura¹, Felix Rey², Makoto Miyara¹

Author(s) details

Mechanisms engaged in Covid-19 as nAChR disease might be **tentatively** suggested. There is structural evidence supporting the hypothesis that **SARS-CoV-2 virus is a nicotinic agent**.

Nicotine may be suggested as a potential preventive agent against Covid-19 infection. Both the epidemiological/clinical evidence and the in silico findings may suggest that **Covid-19 infection is a nAChR disease** that could be prevented and may be controlled by nicotine. Nicotine would then sterically or allosterically **compete with the SARS-CoV-2 binding to the nAChR**. **This legitimates the use of nicotine as a protective agent against SARS-CoV-2 infection** and the subsequent deficits it causes in the CNS. Thus, in order to prevent the infection and the retro-propagation of the virus through the CNS, we plan a therapeutic assay against Covid-19 with nicotine (and other nicotinic agents) patches or other delivery methods (like sniffing/chewing) in hospitalized patients and in the general population

Hypothèse: la nicotine est antiinflammatoire et réduit l' «orage cytokine »

Réduction de risque – industrie du tabac – la pandémie et la nicotine

Horel S, Keyzer T. Covid 19: How harm reduction advocates and the tobacco industry capitalised on the pandemic to promote nicotine. BMJ. 2021 Jun 2;373:n1303. doi: 10.1136/bmj.n1303. PMID: 34078640.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078640/>

Rentsch et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.09.20059964v1>

Toujours en preprint.

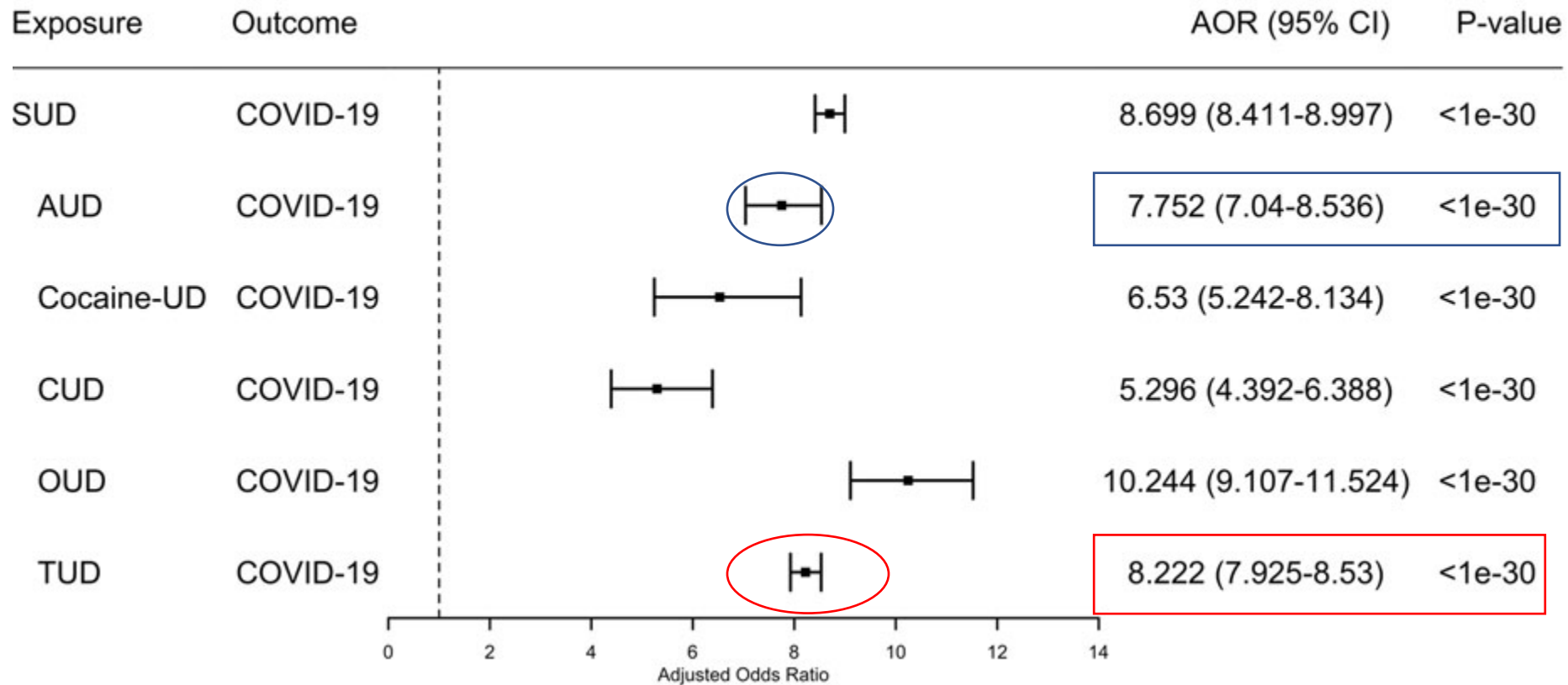
« Smoking, COPD, and alcohol use disorder were associated with lower probability of a positive test. »

RT-PCR positivité moins fréquente
Si
-alcool+
-smoking+

Spécificité « smoking » ou spécificité « substance use disorder »?

Table 2. Crude and adjusted associations with testing positive for Covid-19 as of March 30, 2020

	Positive Covid-19 test (n=585/3789)		
	Univariable OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)	Conditional OR ^a (95% CI)
Model details			
C-statistic	-	0.806	n/a
Demographics			
Age, per 5-year increase	1.04 (0.97-1.12)	1.05 (0.96-1.15)	1.02 (0.91-1.15)
Sex, male vs. female	2.49 (1.67-3.73)	3.17 (2.03-4.94)	3.85 (2.20-6.74)
Race/ethnicity, black vs. other	4.66 (3.88-5.60)	4.68 (3.79-5.78)	2.56 (1.89-3.46)
Residence type, urban vs. rural	2.46 (1.84-3.28)	1.60 (1.17-2.20)	1.04 (0.64-1.68)
Baseline comorbidity			
Chronic kidney disease, yes vs. no	1.43 (1.14-1.80)	1.00 (0.76-1.33)	0.92 (0.64-1.31)
Chronic obstructive pulmonary disease, yes vs. no	0.46 (0.37-0.59)	0.67 (0.50-0.88)	0.77 (0.54-1.09)
Diabetes mellitus, yes vs. no	1.39 (1.16-1.66)	1.01 (0.80-1.26)	0.89 (0.67-1.19)
Hypertension, yes vs.no	1.49 (1.23-1.81)	1.23 (0.95-1.60)	1.40 (1.00-1.96)
Substance use			
Alcohol use disorder, yes vs. no	0.51 (0.37-0.69)	0.58 (0.41-0.83)	0.52 (0.34-0.82)
Current smoking, yes vs. no	0.43 (0.35-0.52)	0.45 (0.35-0.57)	0.45 (0.34-0.61)
Medication history in year prior to test date			
Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, yes vs. no	1.17 (0.98-1.39)	0.98 (0.78-1.23)	0.93 (0.69-1.24)
Nonsteroidal anti-inflammatory drug, yes vs. no	1.15 (0.95-1.39)	1.27 (1.02-1.58)	1.16 (0.87-1.54)

A**Risk associations between recent SUD diagnosis and COVID-19****N=73 099 850 dont
COVID-19:12 030****TUD: tobacco use disorder**

SUD: substance use disorder

**Risque 7,75 fois plus élevé que chez
ceux sans trouble d'usage d'alcool.**

Wang QQ et al. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Molecular Psychiatry*
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00880-7>

	Pas de Covid-19 n/N (%)	Covid-19 n/N (%)	Différence
Porte-avions Charles de Gaulle* Fumeurs actuels	236/409 (58)	579/1279 (45)	OR: 0.59 95 % CI: 0.45- 0.78
Porte-avions Theodore Roosevelt** Tobacco or nicotine user	1002/3448 (29.1)	382/1331 (28.1)	OR: 0.98 95% CI: 0.85-1.13

*Paleiron et al. N&TR in press

**Kasper et al. NEJM November 11, 2020

Cigarette électronique-COVID-19 chez les jeunes (13-24 ans), N=4351, enquête en ligne

	Utilisation		Utilisation les 30 derniers jours	
	PCR positivité	COVID-19 diagnostiquée	PCR positivité	COVID-19 diagnostiquée
Cigarettes seulement	3.94 (1.43-10.86)	2.32 (0.34-15.86)	1.16 (0.64-2.12)	1.53 (0.29-8.14)
CE seulement	3.25 (1.77-5.94)	5.05 (1.82-13.96)	2.55 (1.33-4.87)	1.91 (0.77-4.73)
Double usage	3.58 (1.96-6.54)	6.97 (1.98-24.55)	9.16 (5.43-15.47)	6.84 (2.40-19.55)

Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Aug 1]. J Adolesc Health. 2020;S1054-139X(20)30399-2. doi:10.1016/j.jadohealth.2020.07.002

Conclusions

1. Fumeurs actuels, ex-fumeurs (durée d'abstinence courte):

- COVID-19 plus grave, mortalité plus élevée

2. La prévalence des fumeurs parmi les COVID-19 ou parmi les RT-PCR positifs semble plus faibles que parmi les non-fumeurs

MAIS

La très grande majorité des données actuelles sur COVID-19 est sujette à des biais de sélection du fait que ce sont les études observationnelles, rétrospectives ou transversales.

Griffith at al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity.

<https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090506>)

Les biais de selection (collider bias) sont particulièrement caractéristiques aux publications prevalence du tabagisme – COVID-19:

Tattan-Birch H, Marsden J, West R, Gage SH. **Assessing and addressing collider bias in addiction research: the curious case of smoking and COVID-19.** Addiction. 2020 Nov 23:10.1111/add.15348. doi: 10.1111/add.15348. Epub ahead of print.

Enquête de Santé Publique France

N=2003

30 mars au 1^{er} avril 2020 (premier confinement)

	Consommation augmente	Consommation diminue	Consommation stable
Tabac	26,7 %	18,6 %	54,7 %
Alcool	10,7 %	24,4 %	64,8 %

Augmentation de la consommation de tabac est associé à:

18-34 ans; niveau d'éducation élevé; anxiété élevée

Augmentation de la consommation d'alcool est associé à:

18-49 ans; vivant dans les grandes agglomérations; niveau socioéconomique élevé; humeur dépressive

Guignard R, Andler R, Quatremère G, Pasquereau A, du Roscoät E, Arwidson P, Berlin I, Nguyen-Thanh V. Changes in smoking and alcohol consumption during COVID-19-related lockdown: A cross-sectional study in France. Eur J Public Health. 2021 Apr 7:ckab054. doi: 10.1093/eurpub/ckab054. Epub ahead of print. PMID: 33826721; PMCID: PMC8083514.



Si quelqu'un veut approfondir le sujet...

[Changes in smoking and alcohol consumption during COVID-19-related lockdown: A cross-sectional study in France.](#)

Guignard R, Andler R, Quatremère G, Pasquereau A, du Roscoät E, Arwidson P, **Berlin I**, Nguyen-Thanh V.
Eur J Public Health. 2021 Apr 7;ckab054. doi: 10.1093/eurpub/ckab054. Online ahead of print.

[\[Covid-19 and smoking\].](#)

Thomas D, Berlin I. Arch Mal Coeur Vaiss Pratique. 2021 Jan;2021(294):26-29. doi: 10.1016/j.amcp.2020.11.006. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33288978

[COVID-19 and Smoking.](#)

Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. Nicotine Tob Res. 2020 Aug 24;22(9):1650-1652. doi: 10.1093/ntr/ntaa059. PMID: 32242236

[Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis?](#)

Alla F, Berlin I, Nguyen-Thanh V, Guignard R, Pasquereau A, Quelet S, Schwarzing M, Arwidson P.
Can J Public Health. 2020 Dec;111(6):995-999. doi: 10.17269/s41997-020-00427-x. Epub 2020 Oct 14.

[Does Smoking Protect against Being Hospitalized for COVID-19?](#)

Berlin I, Thomas D. Int J Environ Res Public Health. 2020 Dec 21;17(24):9559. doi: 10.3390/ijerph17249559.

[Risk of COVID-19 and smoking.](#)

Berlin I. Heart. 2020 Nov 4;heartjnl-2020-318311. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318311. Online ahead of print.