

## COVID-19 et tabagisme : le point sur ce que l'on sait... et ce que l'on ne se sait pas !

05 Mai 2020

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, des observations venant de différents pays font état d'une sous-représentation des fumeurs parmi les personnes atteintes de cette maladie, évoquant un possible effet protecteur du tabagisme.

Malheureusement, les données épidémiologiques disponibles sur ce sujet (qui souffrent souvent d'une publication trop rapide, pandémie aidant) sont difficiles à analyser du fait de l'absence d'ajustement pour l'âge, le genre ou les comorbidités, ainsi que du manque de données qualifiées sur la prévalence du tabagisme, chez les personnes atteintes d'hypertension artérielle, de diabète ou d'obésité, pour ne citer que les comorbidités les plus fréquemment observées dans les formes sévères de COVID-19.

L'analyse de la récente étude de séroprévalence, menée à Creil par l'Institut Pasteur, semble pointer vers une réduction du risque d'infection initiale chez les fumeurs.

D'autres études mettent en avant une fréquence moindre des formes sévères chez les fumeurs d'âge moyen. En revanche, il n'est pas avéré, à ce stade, que cet éventuel effet protecteur existe chez les patients âgés et/ou souffrant de comorbidités.

De plus, l'effet délétère du tabagisme sur le pronostic des formes graves a été mis en évidence dans une douzaine d'études et semble, lui, se confirmer.

Fumer protège peut-être de l'infection, mais fumer aggrave surtout la maladie !

Les fumeurs sont-ils moins à risque de souffrir de COVID-19 ? (illustration).



**À** l'origine de l'hypothèse selon laquelle les fumeurs seraient moins touchés par la COVID-19, se trouvent les premières études observationnelles chinoises sur les caractéristiques des patients COVID-19. Tous ces travaux ont permis de constater une sous-représentation des fumeurs dans les cohortes étudiées.

Selon ces études, les pourcentages de fumeurs variaient de 0 à 12 % chez les patients souffrant de formes ne justifiant pas une hospitalisation, et de 3 à 27 % chez les malades hospitalisés.

Pour rechercher une éventuelle sous-représentation des fumeurs, ces pourcentages ont été comparés aux chiffres moyens du tabagisme en Chine (soit 68 % chez les hommes et 3 % chez les femmes). Aucun ajustement n'a été fait ni sur l'âge, ni sur le niveau social (associé à la prévalence du tabagisme), ni sur le genre, ni sur la prévalence des comorbidités les plus fréquemment observées chez ces patients.

### Un rapport des CDC donnant des chiffres très sous-estimés

Les premiers chiffres occidentaux ont été fournis par un rapport des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, États-Unis) du 31 mars 2020, portant sur 7 162 patients (non hospitalisés, hospitalisés ou admis en soins intensifs pour COVID-19).

Ce rapport indiquait des pourcentages extrêmement bas de fumeurs ou d'anciens fumeurs parmi ces patients. Les fumeurs actifs représentaient 1 % des sujets non hospitalisés, 2 % des malades hospitalisés et 1 % de ceux admis en soins intensifs (les anciens fumeurs, respectivement 2, 4 et 7 %).

Néanmoins, les auteurs ont abondamment précisé que ces données avaient été rassemblées à la hâte et que de nombreux dossiers n'étaient pas complets, en termes de comorbidités (dont le tabagisme). D'après leurs explications, ils auraient mis en évidence des pourcentages de fumeurs inférieurs à ceux constatés en Chine.

### Une étude française critiquée pour son choix de référentiel

Une étude récente, menée au centre hospitalier Pitié-Salpêtrière, a porté sur 343 patients hospitalisés (H) (60 % d'hommes, âge moyen 65 ans) et 139 patients non hospitalisés (NH) (45 % d'hommes, âge moyen 44 ans, dont une forte proportion de soignants).

Les comorbidités les plus fréquemment observées étaient l'hypertension artérielle (41 % des H et 12 % des NH), le diabète (28 % des H et 5 % des NH), l'obésité (14 % des H et 8 % des NH) et l'immunodéficience (18 % des H et 3 % des NH).

Dans le groupe H, 5,4 % des hommes étaient fumeurs contre 2,9 % des femmes. Dans le groupe NH, ces pourcentages étaient respectivement de 5,1 % et 5,5 %. Dans leur analyse, les auteurs comparent ces chiffres à ceux de la population générale en 2018, à savoir que 28,2 % des Français et 22,9 % des Françaises seraient des fumeurs réguliers. Ils concluent à une différence significative et une nette sous-représentation des fumeurs dans leurs cohortes.

Néanmoins, plutôt que comparer les pourcentages de fumeurs de leurs cohortes à ceux de la population générale, il aurait été, dans l'idéal, préférable de les comparer avec ceux issus de sous-populations d'âge, de sexe, et de prévalence de comorbidité similaires.

#### **Une analyse plus fine de cette étude semble indiquer une absence d'effet protecteur chez les patients hospitalisés**

Concernant l'âge, les données nationales du tabagisme en 2018 sont plus précises que celles utilisées dans l'étude de la Pitié-Salpêtrière : par exemple, le taux de fumeurs après 65 ans est de 11,3 % chez les hommes et de 8,8 % chez les femmes.

Rapporté aux pourcentages observés dans le groupe H de la Pitié-Salpêtrière (âge moyen 65 ans), ceci pourrait signifier que, chez les patients hospitalisés dans cet établissement, il y avait 2 à 3 fois moins de fumeurs que dans un groupe d'âge similaire, une différence qui pourrait perdre en significativité au vu de l'effectif modeste de cette étude.

En revanche, dans le groupe NH, le pourcentage moyen de fumeurs de cet âge (âge moyen 44 ans) en France était plus élevé que la moyenne nationale : autour de 34 % pour les hommes et de 25 % pour les femmes. La différence observée dans l'étude concernant les patients NH est probablement significative, malgré le faible effectif de l'étude.

#### **Une étude affaiblie par l'absence de valeurs de référence sur la prévalence du tabagisme selon les comorbidités**

Malheureusement, aucune donnée nationale concernant le tabagisme n'existe pour les personnes souffrant des comorbidités les plus fréquemment relevées dans l'étude.

Un éventuel "effet comorbidité" (réduisant la probabilité d'être fumeur du fait des mesures hygiéno-diététiques recommandées par les médecins traitants) pourrait largement expliquer la différence d'un facteur de 2 à 3 observée chez les patients hospitalisés (ceux plus fréquemment atteints de comorbidités). Ainsi, l'étude de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière n'a pas pu exclure qu'il n'existe pas de différence, en termes de vulnérabilité à la COVID-19, entre fumeurs et non fumeurs dans une population plus âgée.

Dans le groupe NH, un "effet comorbidité" est moins probable au regard des prévalences rapportées et la différence reste significative.

Ainsi, cette étude parisienne semble suggérer un effet protecteur du tabagisme chez les personnes d'âge moyen, peu touchées par des comorbidités, mais elle est beaucoup moins convaincante chez des personnes âgées, avec une prévalence de comorbidités significative.

Une telle observation pourrait s'expliquer par un effet protecteur du tabac vis-à-vis de l'apparition de symptômes (voire de l'infection initiale), mais pas vis-à-vis de l'apparition de symptômes sévères chez des patients âgés ou vulnérables infectés.

#### **Une étude new-yorkaise semble aboutir aux mêmes conclusions**

Récemment, une étude épidémiologique new-yorkaise a porté sur un effectif de 4 103 patients vus pour COVID-19, donc nettement plus important que celui du centre hospitalier Pitié-Salpêtrière. Ce travail a, lui aussi, permis de comparer des patients non hospitalisés (N = 2 104, âge moyen 41 ans, 39 % d'hommes) et hospitalisés (N = 1 999, âge moyen 62 ans, 62,6 % d'hommes). Comme dans l'étude française, le pourcentage de fumeurs actifs était faible dans les deux groupes (5,1 % NH, 5,5 % H). Aucune donnée concernant la prévalence du tabagisme à New York n'est utilisée pour analyser ces données.

Dans cette étude new-yorkaise, le pourcentage d'anciens fumeurs était statistiquement différent selon les deux groupes : 11,9 % d'anciens fumeurs dans le groupe NH contre 20,8 % dans le groupe H. Ce dernier groupe étant plus âgé, cette différence est probablement due à la plus forte probabilité d'avoir arrêté de fumer lorsqu'on avance en âge, ce qui confirme l'importance de comparer la fréquence du tabagisme dans des groupes homogènes en âge.

Le tabagisme actuel ou passé était associé à une réduction du risque d'hospitalisation (RR : 0,79 ; IC95 % : 0,57-0,87, p < 0,001), mais pas du risque d'admission en soins intensifs (RR : 0,89, IC95 % : 0,65-1,21, p = 0,452).

De nouveau, comme pour l'étude parisienne, ce travail semble orienter vers un éventuel effet du tabagisme chez des personnes d'âge moyen présentant des formes modérées, mais beaucoup moins (voire pas du tout) chez des sujets plus âgés ayant des formes sévères.

#### **Des données complétées par l'étude sérologique de l'Institut Pasteur à Creil**

Dans l'étude de l'Institut Pasteur portant sur la séroprévalence au sein du cluster de Creil (Oise), 25,9 % (171) des 661 personnes prélevées avaient des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Ce taux de prévalence était de 7,2 % chez les fumeurs contre 28,0 % chez les non fumeurs (p < 0,001), une différence significative qui résiste à l'ajustement pour l'âge ou l'emploi (de nombreux participants étaient enseignants).

Ces chiffres, s'ils correspondent à la réalité générale, pourraient indiquer que les fumeurs bénéficient d'une réduction de 75 % du risque d'être infectés par le SARS-CoV-2. Aucune donnée n'est disponible sur les comorbidités dans cette population.

#### **La COVID-19 ne serait pas moins fréquente chez les vapoteurs**

Face à cette hypothèse d'une réduction du risque de développer une COVID-19 chez les fumeurs, la tentation est grande de songer à un rôle protecteur de la nicotine.

Sous l'impulsion du Pr Bernard Dautzenberg, deux associations d'utilisateurs de cigarettes électroniques, Aiduce et #sovape, ont eu l'idée de faire circuler un questionnaire pour relever, de manière informelle, les suspicions d'infection (ou les infections confirmées) par le SARS-CoV-2.

Plus de 10 000 personnes ont répondu à ce questionnaire, dont 4 315 vapoteurs. Le taux de déclaration de cas de COVID-19 a été de 2,8 % chez ces derniers, un pourcentage similaire à ceux déclarés, respectivement, par les non fumeurs (41 % des répondants), les fumeurs (8 % des répondants) ou les fumeurs/vapoteurs (7 % des répondants).

Cette enquête, loin d'être méthodologiquement parfaite, mais qui a le mérite d'exister, ne semble donc pas montrer d'effet protecteur fort de la nicotine.

Des études cliniques ont démarré, visant à mesurer un éventuel effet protecteur de patches de nicotine chez des soignants non fumeurs et non vapoteurs exposés au SARS-CoV-2.

#### **Le tabagisme augmente significativement le risque d'aggravation de la COVID-19**

Dans les premières études observationnelles chinoises, chez les patients admis en soins intensifs ou décédés, 26 % étaient

décrits comme fumeurs réguliers, un pourcentage plus élevé que celui de toutes les sévérités confondues, amenant les auteurs à suggérer un effet négatif du tabagisme sur l'évolution de la maladie (notre article du 30 mars 2020). Dans ces études, aucun ajustement n'a été fait sur les comorbidités, l'âge, le genre, etc.

Une première méta-analyse, publiée en mars 2020 (portant sur 5 études), avait calculé que le risque de symptômes sévères de COVID-19 était multiplié par 1,4 chez les fumeurs (RR : 1,4 ; IC95 % : 0,98-2,00) et celui d'être admis en soins intensifs par 2,4 (RR : 2,4 ; IC 95: 1,43-4,04).

Une méta-analyse plus récente, portant sur 12 études (N = 9 025, avec en moyenne 5,5 % de fumeurs), a calculé que le tabagisme augmente significativement le risque de complications dans la COVID-19 avec un risque relatif du même ordre de grandeur que celui calculé dans la première méta-analyse (RR : 2,25 ; IC95 % : 1,49-3,39, p = 0,001). D'après les auteurs, les limites méthodologiques des 12 études méta-analysées pourraient avoir sous-estimé cette augmentation du risque relatif. Ces méta-analyses semblent donc suggérer une possible absence d'effet protecteur du tabac chez les personnes qui présentent des formes plus graves, comme suggéré par les études française et new-yorkaise.

**En conclusion**, il est possible que le tabagisme réduise le risque d'infection par le SARS-CoV-2 (mais pas forcément *via* la nicotine). Néanmoins, cet effet protecteur semble ne faire la différence que chez les personnes les moins touchées par d'éventuelles comorbidités, donc plutôt chez des sujets jeunes. Chez les personnes âgées, moins souvent fumeuses et davantage atteintes de comorbidités, un éventuel effet du tabagisme n'a pas été démontré de façon convaincante. Enfin, chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19, le tabagisme semble être un facteur de pronostic défavorable, sans pour autant que l'on ait une idée précise du rôle des comorbidités, du genre, du niveau social, etc. dans cette augmentation du risque de complications.

©[vidal.fr](http://vidal.fr)

### Pour en savoir plus

- **Une synthèse des premières données chinoises sur la prévalence du tabagisme**

Berlin Y, Thomas D, Le Faou AL et al. "COVID-19 and Smoking". Nicotine and Tobacco Research, 3 avril 2020.

- **Le rapport des CDC sur 7 000 patients aux États-Unis**

Centers for Disease Control and Prevention "Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020" April 3, 2020 : 69(13) ; 382–386.

- **L'étude de la Pitié-Salpêtrière sur la prévalence du tabagisme**

Miyara M, Tubach F, Pourcher V et al. "Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19". Qeios, 21 avril 2020.

- **Les données sur le tabagisme en France en 2018**

Andler R, Richard JB, Guignard R et al. "Baisse de la prévalence du tabagisme quotidien parmi les adultes : résultats du baromètre de Santé Publique France 2018". BEH 15, 28 mai 2019.

- **L'étude new-yorkaise portant sur 4 000 patients**

Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al. "Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City". MedRxiv, 11 avril 2020.

- **L'étude de séroprévalence à Creil (Oise) publiée par l'Institut Pasteur**

Fontanet A, Tondeur L, Madec Y et al. "Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study". MedRxiv, 23 avril 2020.

- **Le site de l'association Aiduce sur le questionnaire envoyé aux vapoteurs**

"Nicotine et COVID-19 : une enquête auprès de plus de 5 000 vapoteurs", 11 avril 2020.

- **L'article VIDAL News sur le risque de complications chez les fumeurs**

Hoppenot I. "Tabagisme : un risque accru d'infection COVID-19 et d'évolution plus grave", VIDAL News, 30 mars 2020.

- **Les deux méta-analyses sur l'impact du tabagisme sur l'évolution de la COVID-19 chez les fumeurs symptomatiques**

- Vardavas CI & Nikitara K. "COVID-19 and smoking : A systematic review of the evidence". Tobacco Induced Diseases, March 2020 vol. 18.

- Patanavanich R & Glantz SA. "Smoking is Associated with COVID-19 Progression : A Meta-Analysis". MedRxiv, 16 avril 2020.

