



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Covid-19 et tabagisme



## Covid-19 and smoking

D. Thomas<sup>a</sup>, I. Berlin<sup>b,c</sup>

Responsable en France de 200 décès par jour, le tabagisme reste la principale cause de mortalité évitable, tant dans le domaine cardiovasculaire que respiratoire ou carcinologique. Lutter contre ce facteur est donc une priorité absolue de prévention.

Aussi, la surprise et la perplexité ont-elles été grandes quand les médias médicaux, rapidement relayés par la presse grand public, ont au printemps dernier fait état d'une « possible » protection vis-à-vis de la Covid-19 chez les fumeurs. Cette information était issue :

- d'une part de la constatation inattendue d'un nombre faible de fumeurs chez les patients avec un diagnostic de Covid-19 ;
- et d'autre part d'un lien entre la consommation de tabac ou de nicotine et l'expression du récepteur ACE2 qui est le récepteur permettant l'entrée du virus SARS-CoV2 dans l'organisme.

Que peut-on dire à ce jour sur cette relation entre tabagisme et Covid-19 ?

Les publications sur ce sujet, pour beaucoup d'entre elles en « preprint », se sont multipliées depuis le début de la pandémie de Covid-19, sans qu'il soit encore possible de donner des réponses définitives. Aussi, faire le point reste délicat et le plus rationnel est de poser des questions et de formuler avec prudence ce qui semble assez bien établi et ce qui ne l'est toujours pas.

### Est-ce que fumer augmente ou diminue le risque d'attraper la Covid-19 ?

On ne le sait pas définitivement, mais :

Plusieurs études observationnelles ont rapidement fait état d'une faible prévalence de fumeurs parmi des sujets ayant un test RT-PCR [1–4] ou une sérologie [5,6] positifs pour le SARS-CoV2 par rapport à une population de référence. Cette constatation est troublante et contre-intuitive, car fumer, du fait de l'impact structurel sur les voies respiratoires et d'une altération des défenses immunitaires, rend les fumeurs plus sensibles aux infections virales et bactériennes pulmonaires [7] et donc théoriquement au SARS-CoV2.

Une vaste méta-analyse récemment actualisée [8] semble confirmer cette faible prévalence, y compris en ne retenant parmi les études avec Covid-19 authentifiée que les 19 études ayant la meilleure qualité. Dans cette méta-analyse, les fumeurs actifs ont un moindre risque d'être testés positifs au SARS-CoV2 que les sujets n'ayant jamais fumé (RR = 0,72, IC 95 % = 0,57–0,89). Par contre, il n'y a pas de différence entre les ex-fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé (RR = 1,02, IC 95 % = 0,92–1,13).

En l'absence d'études cas-témoins appariées, ces données observationnelles doivent être analysées en tenant compte de nombreux biais possibles [8–10] :

- la qualité du recueil du statut tabagique, volontiers incomplet car souvent issu d'une recherche rétrospective dans les dossiers médicaux, dont on connaît le peu de fiabilité [11] et pouvant être faussé en raison du contexte du recueil dans l'urgence ;
- le manque de données détaillées sur le statut tabagique (données sur le statut d'ex-fumeur souvent absentes ou incomplètes ; études où les sujets sans donnée sur le statut tabagique sont classés comme non-fumeurs), ou pour les ex-fumeurs l'absence d'information sur le délai entre l'arrêt du tabac et la maladie : un fumeur ayant arrêté très récemment est susceptible d'avoir un risque équivalent à celui d'un fumeur et dans ce cas c'est l'impact des statuts fumeur + ex-fumeur qu'il faudrait logiquement analyser. À noter d'ailleurs, qu'indépendamment du statut tabagique, les patients ayant un diagnostic récent de maladie liée au tabac présentent un risque considérablement accru de Covid-19 [12] ;
- pour certaines études, un manque d'ajustement sur le sexe, l'âge (ajustement fondamental étant donné la répartition particulière de la Covid-19 selon ces deux critères) et de prise en compte d'autres facteurs, notamment les pathologies liées au tabagisme qui peuvent comporter une prévalence moindre de fumeurs, ces patients étant fréquemment devenus abstinentes ;

<sup>a</sup>Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup>Département de Pharmacologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>c</sup>Centre Universitaire de Médecine Générale et Santé Publique, UNISANTE, Université de Lausanne Faculté de Biologie et Médecine, rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, Suisse

Auteur correspondant. Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.  
Adresse e-mail : [thomas.daniel@neuf.fr](mailto:thomas.daniel@neuf.fr)

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 2 décembre 2020

- le choix le plus souvent inapproprié de la population générale du pays comme population de référence, alors qu'il faudrait choisir une population de sujets hospitalisés, puisque la majorité de ces études concernent des patients hospitalisés ;
- il est possible également que les fumeurs soient moins susceptibles d'être contaminés, en raison de la réduction de fréquence et de durée de leurs contacts sociaux [13].
- quant au sexe-ratio H/F des patients, de l'ordre de 60 % pour la Covid-19, il n'est pas cohérent avec l'hypothèse que fumer serait protecteur, en particulier dans les études réalisées en Chine, pays où le tabagisme est très majoritairement masculin [14].

Il est par ailleurs intéressant de noter que si au lieu d'analyser les fumeurs au sein des populations de Covid-19, on documente les cas de Covid-19 parmi une population de sujets exposés au tabac, l'OR ajusté de l'association est très élevé (OR = 8,222 ; IC 95 % : 7,925–8,530) [12]. Aussi, l'interprétation de cette faible prévalence de fumeurs observée dans les populations de Covid-19 doit être affinée par des analyses complémentaires tenant compte de l'ensemble de ces limites et par des études prospectives de cohortes de puissance suffisante, seul moyen de fournir des résultats convaincants sur l'association de la consommation du tabac et le risque infectieux de Covid-19.

Une des explications avancées pour cette faible prévalence de fumeurs serait une protection en lien avec la nicotine [3, 15, 16]. L'hypothèse est une implication du récepteur ACE2, récepteur permettant l'entrée du virus SARS-CoV2 dans l'organisme. Les interprétations sont cependant contradictoires [17–19]. L'expression de ce récepteur est augmentée chez les fumeurs [20], ce qui devrait être à l'origine d'une plus grande susceptibilité à l'infection. Certains auteurs avancent l'idée mais pas les preuves expérimentales d'une protection, invoquant au contraire une régulation à la baisse des récepteurs ACE2 ou encore une implication du récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans la propagation et la physiopathologie de la Covid-19. En l'état actuel des connaissances, il est impossible de trancher avec certitude et des études doivent être réalisées pour évaluer ces hypothèses. À noter qu'une distinction doit également être faite entre l'effet du tabagisme actif par exposition à la fumée et l'apport pur nicotinique par l'administration de la nicotine substitutive.

Même si une prévalence faible de fumeurs chez les patients avec diagnostic de Covid-19 reflète possiblement une réalité étant donné sa relative constance, elle ne permet pas de conclure à un lien de causalité, ni de parler d'un effet protecteur du tabac ou de l'un de ses composés, en l'occurrence de la nicotine. Aussi est-il déconseillé, jusqu'à preuve du contraire, de recourir aux traitements de substitution nicotinique avec cet objectif. Pour les mêmes raisons, il est fortement déconseillé de maintenir son tabagisme ou d'y retourner en pensant être ainsi protégé contre la Covid-19.

### Est-ce que fumer augmente les risques de faire une forme sévère de Covid-19 ?

#### Très certainement, même s'il existe des données discordantes

Une première analyse concluait que le tabac ne contribue pas à développer une forme grave de Covid-19 [21], alors que d'autres analyses trouvaient que le tabagisme est un facteur

de gravité de la maladie [1,8,9,22–25]. La plus grande et la plus récente méta-analyse, comprenant 47 études avec un total de 32849 patients hospitalisés pour Covid-19, confirme que les fumeurs actifs ont un risque accru de forme grave (RR : 1,80 ; IC 95 % : 1,14–2,85 ;  $p = 0,012$ ). Une histoire de tabagisme est associée à un risque accru de forme grave (RR : 1,31 ; IC : 1,12–1,54 ;  $p = 0,001$ ), de progression de la maladie (RR : 2,18 ; IC : 1,06–4,49 ;  $p = 0,035$ ), d'un besoin de ventilation mécanique (RR : 1,20 ; CI : 1,01–1,42 ;  $p = 0,043$ ) et de mortalité hospitalière (RR : 1,26 ; IC : 1,20–1,32 ;  $p < 0,0001$ ) [26].

Pour expliquer certaines études divergentes concernant la sévérité de la maladie, a été avancée l'hypothèse que la nicotine assurerait une restauration de la voie anti-inflammatoire cholinergique affectée par le virus, apportant ainsi une protection vis-à-vis des effets de la phase inflammatoire secondaire, responsable des formes graves [15,16]. Cette hypothèse reste totalement à démontrer.

Enfin, toujours au-delà du statut tabagique actuel, les pathologies liées au tabac peuvent en elles-mêmes être directement responsables d'une plus grande gravité d'évolution de la Covid-19 chez les fumeurs ou anciens fumeurs. En effet, l'impact direct du tabagisme sur les pathologies de l'appareil respiratoire (BPCO, phénomènes inflammatoires) donne aux fumeurs une plus grande vulnérabilité. Il est licite de faire le parallèle avec l'épidémie 2012-2015 de MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), dont le coronavirus avait occasionné des symptômes similaires à ceux de la Covid-19, avec une augmentation du risque de complications et de décès chez les patients fumeurs [27].

### En pratique, que dire et conseiller aux sujets fumeurs ?

#### Ne pas miser sur un effet protecteur du tabac vis-à-vis de la Covid-19

Le *Haut Comité de Santé Publique*, autosaisi de cette question de la relation tabagisme et Covid-19, a émis un avis et des recommandations [28] :

- informer clairement qu'il n'y a pas à ce jour d'argument pour présenter le tabac comme protecteur vis-à-vis de l'infection par SARS-CoV-2 ;
- poursuivre la recherche sur les liens entre tabac et Covid-19 ;
- maintenir et renforcer les dispositifs de lutte contre le tabac qui représente une des principales causes de morbi-mortalité en France.

L'*Alliance Contre le Tabac* [29] et la *Société Francophone de Tabacologie* [30] ont publié des communiqués allant également dans ce sens.

#### Conseiller l'arrêt du tabac et accompagner tous les fumeurs dans cette démarche

Quelles que soient les conclusions définitives et les explications qui pourront être apportées sur l'impact du tabagisme sur la probabilité d'être infecté par le SARS-CoV2, le caractère certainement aggravant d'être fumeur pour les sujets atteints et les méfaits majeurs parfaitement connus du tabac indépendamment de la Covid-19, ne peuvent qu'inciter à conseiller fortement l'arrêt de la consommation de tabac, sous toutes ses formes. Une simple réduction de consommation ne permettant

pas d'assurer une réduction parallèle du risque, l'objectif à atteindre à terme doit toujours être l'arrêt total [31]. Cette démarche doit être conseillée et accompagnée par tout professionnel de santé, avec utilisation des aides au sevrage validés (substitution nicotinique, varénicline, bupropion, thérapies cognitivo-comportementales) et un suivi spécifique pour prévenir les rechutes.

Pour certains fumeurs, le recours à la cigarette électronique (vape) est susceptible d'aider à atteindre cet objectif. A noter cependant que, comme pour la cigarette, elle augmente la fréquence de contact entre les mains et la bouche et donc le risque d'infection. Pour autant, même dans ce contexte, il est probablement moins dangereux de remplacer le tabac par la vape que de rester fumeur.

Il peut également être fait appel à des dispositifs d'aide à distance, comme le recours au 3989 et à l'application Tabac-info-service, qui ont montré leur efficacité et qui sont particulièrement pertinents dans un contexte de confinement.

Le confinement du printemps dernier a représenté une réelle difficulté pour les fumeurs puisque 27 % d'entre eux ont augmenté leur consommation de tabac pendant cette période, avec une hausse moyenne de 5 cigarettes par jour pour les fumeurs quotidiens, avec comme raisons invoquées l'ennui, le manque d'activité, le stress, le plaisir, mais également l'anxiété et la dépression [32]. Il importe donc d'être d'autant plus vigilant et actif dans cette prise en charge des fumeurs dans ce contexte particulier et de faire également en sorte qu'une attention soutenue vis-à-vis de ce facteur de risque majeur se prolonge au-delà de cette pandémie.

### En Pratique

Ne pas miser sur un effet protecteur du tabac vis-à-vis de la Covid-19 et accompagner activement tous les fumeurs dans une démarche d'arrêt.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent avoir reçu occasionnellement des honoraires pour des conférences organisées par le laboratoire Pfizer en dehors du sujet de cet article.

### Références

- [1] Guan W-J, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- [2] COVID-19 Response C.D.C. Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR* 2020;69:382–6.
- [3] Miyara M, Tubach F, Pourcher V, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. doi:10.32388/WPP19W.4. Version du 9 mai 2020. <https://www.qeios.com/read/WPP19W.4>.
- [4] Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54-75 years. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.09.20059964>. Version préliminaire déposée en ligne le 14 avril 2020.
- [5] Fontanet A, Tondeur L, Madec Y, et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study. Version préliminaire déposée en ligne le 23 avril 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1>.
- [6] de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General practitioners research and surveillance centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6).
- [7] Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206–16.
- [8] Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review. <https://www.qeios.com/read/UJR2AW.9>.(consultée le 24/10/2020).
- [9] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- [10] Griffith G, Morris TT, Matt Tudball M, et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.04.20090506>.
- [11] Polubriaginof F, Salmasian H, Albert DA, Vawdrey DK. Challenges with Collecting Smoking Status in Electronic Health Records. *AMIA Annu Symp Proc* 2018;1392–400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977725/>.
- [12] Wang QQ, Kaelber DC, Xu R, Volkow ND. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry* 2020;14:1–10. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00880-7>. Epub ahead of print. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2020 Sep 30.
- [13] Alla F, Berlin I, Nguyen-Thanh V, et al. Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis ? *Can J Pub Health* 2020. <http://dx.doi.org/10.17269/s41997-020-00427-x>.
- [14] Yang S, He Y, Liu M, et al. Changes in and patterns of smoking exposure in an elderly urban population in Beijing: 2001-2010. *PLoS ONE* 2015;10:e0118500. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118500>.
- [15] Farsalinos K. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic. *Toxicology Reports* 2020;7:658–63.
- [16] Changeux JP, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. <https://www.qeios.com/read/FXGQSB.2>.
- [17] Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315:R895–906.
- [18] Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1557–9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>.
- [19] Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS Journal* 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.15303>.
- [20] Smith JC, Sausville EL, Girish V, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Developmental Cell* 2020;53:514–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>.
- [21] Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med* 2020;75:107–8.

- [22] Patanavanich R, Glantz S. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20063669v1>.
- [23] Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
- [24] Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine & Tobacco Research* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>.
- [25] Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Tabagisme et maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). *Rev Mal Resp* 2020;37:433–6.
- [26] Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26389>. Epub ahead of print..
- [27] Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: A systematic review. *BMC Public Health* 2018;18:574. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5484-8>.
- [28] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif au lien entre le tabagisme et la Covid-19; 2020, <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=818> (accessible au 02/12/2020).
- [29] Alliance Contre le Tabac. COVID-19 et tabagisme: l'hypothèse d'un effet protecteur de la nicotine à prendre avec grande précaution; 2020, <https://www.alliancecontreletabac.org/actualites-blog/2020/4/17/communiqu-de-presse-covid-19-et-tabagisme-lhypothese-dun-effet-protecteur-de-la-nicotine-prendre-avec-grande-prcaution> (accessible au 02/12/2020).
- [30] Société Francophone de Tabacologie. Professionnels de santé, fumeurs, ex-fumeurs et leur entourage: réponses aux questions que vous pouvez vous poser en période de pandémie Covid-19; 2020, [http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/Tabac-Covid19-QuestionsReponses-ExpertsFrancophones\\_20200521.pdf](http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/Tabac-Covid19-QuestionsReponses-ExpertsFrancophones_20200521.pdf) (accessible au 02/12/2020).
- [31] Underner M, Thomas D. Il faut arrêter de fumer: la seule réduction du tabagisme ne diminue pas le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. *Rev Med Int* 2018;39:145–7.
- [32] Santé Publique France. Tabac, Alcool: Quel impact du confinement sur la consommation des Français?; 2020, <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2020/tabac-alcool-quel-impact-du-confinement-sur-la-consommation-des-francais> (accessible au 02/12/2020).