

# TABAGISME ET DIABÈTE

par **Philippe THULLIER MD-PhD<sup>1</sup>** (Brest)

■ *Le tabagisme est un facteur de risque encore mal connu de survenue d'un diabète de type 2 en augmentant l'insulinorésistance chez le patient tabagique via de multiples mécanismes d'action. Il est également associé à une diminution de la fonction beta-cellulaire chez l'homme mais les potentiels mécanismes sont encore mal compris. Les études mécanistiques traitant de l'impact du tabagisme sur le métabolisme glucidique évaluent principalement la nicotine comme agent causal et plus rarement les autres constituants du tabac, ne permettant pas de conclure que le risque de diabète est lié aux seuls effets de la nicotine. Chez le patient diabétique, le tabagisme actif a également un impact négatif sur l'équilibre glycémique que ce soit chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2. Il augmente le risque de mortalité toutes causes confondues et aggrave les complications chroniques du diabète. L'impact du tabagisme sur les complications microangiopathiques chez le patient diabétique de type 2 est cependant plus débattu. Les données concernant les stratégies pharmacologiques et comportementales pour le sevrage tabagique habituellement utilisées en population générale sont moins nombreuses chez le patient diabétique, bien que des essais thérapeutiques récents émergent concernant la varéclique et les analogues du GLP1. Il existe une absolue nécessité du sevrage tabagique chez les patients diabétiques. Les diabétologues doivent donc s'impliquer dans le sevrage tabagique comme ils l'ont fait, depuis plusieurs années, dans l'éducation thérapeutique qui peut d'ailleurs aisément inclure des mesures d'aide au sevrage tabagique.*

**Mots-clés :** diabète, tabagisme, mortalité, morbidité, sevrage tabagique.

## INTRODUCTION

Bien que la prévalence du tabagisme diminue dans plusieurs pays, il reste une menace sérieuse pour la santé publique dans le monde entier. L'Organisation mondiale de la santé estime que d'ici 2050, il y aura un milliard et demi de fumeurs dans le monde (1). L'impact négatif dévastateur du tabagisme sur la santé est bien connu, car il est à l'origine de nombreuses maladies évitables. Le risque de développer des maladies cardiovasculaires, des cancers et des maladies pulmonaires est étroitement lié à la quantité de cigarettes consommées quotidiennement et surtout à la durée totale du tabagisme. En l'absence de mesures drastiques, le nombre de décès dus au tabagisme passera de 100 millions de décès liés au tabac au 20<sup>ème</sup> siècle à un milliard de décès au 21<sup>ème</sup> siècle. Outre l'épidémie de tabagisme, une autre pandémie dévastatrice menace : le diabète de type 2 (DT2). L'augmentation spectaculaire de la prévalence du diabète représente un formidable défi pour la santé publique.

L'association diabète et tabac apparaît donc comme une thématique prioritaire. Deux problématiques majeures se dégagent de cette thématique. La première concerne l'impact du tabagisme sur le métabolisme glucidique. Il est désormais reconnu que le tabagisme exerce un effet diabéto-gène. Les données épidémiologiques montrent que le tabagisme est un facteur de risque de survenue d'un diabète de type 2. Une méta-analyse de 88 études

Paris, 17-18 novembre 2023

prospectives (menée chez près de 6 millions de participants) a montré que le tabagisme actif était associé à un risque accru de 37 % de développer un DT2 (risque relatif (RR): 1,37, IC95 % [1,33-1,42]) (2). La Nurses' Health Study a également pu montrer une relation dose-dépendante et a mis en évidence une association entre le tabagisme passif et le risque de diabète de type 2 chez les femmes incluses dans cette cohorte (RR = 1,16, IC95 %: [1,00 - 1,35]) (3).

La seconde problématique concerne les conséquences du tabagisme chez les patients déjà diabétiques de type 1 et de type 2 en termes de mortalité mais aussi sur les complications classiques du diabète. La prévalence du tabagisme dans le monde est de l'ordre de 20,8 % chez les personnes diabétiques de type 2, variable selon les populations, et représente de 10 à 39 % environ des personnes diabétiques de type 1 (DT1) (4).

## TABAGISME ET RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2

La constatation du rôle diabétogène du tabagisme a amené à la réalisation de nombreuses études évaluant l'impact du tabagisme sur le métabolisme glucidique. Premièrement le tabagisme est certes associé à un poids plus faible mais les patients fumeurs présentent en revanche un surrisque d'excès d'adiposité abdominale, *a fortiori* d'un syndrome métabolique. Dans l'étude de cohorte de Clair *et al.* portant sur 6 123 patients de 35 à 75 ans, les patients tabagiques présentaient un index de masse corporelle (IMC) plus faible chez les fumeurs versus les non-fumeurs. On observait cependant chez les fumeurs une augmentation dose-dépendante de l'obésité abdominale chez les gros fumeurs versus les fumeurs plus légers (> 20cig/j versus < 1-10cig/j, respectivement) avec un Odd ratio (OR) de 2,15, IC95 % [1, 26-3, 64], chez les femmes et de 1,94, IC95 % [1, 15-3, 27], chez les hommes (5).

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles du métabolisme glucidique chez les patients tabagiques sont complexes et portent essentiellement sur une majoration de l'insulinorésistance (IR) chez les patients tabagiques via des mécanismes d'action directs et indirects semblant majoritairement médiés par la nicotine. Cette insulinorésistance peut s'expliquer premièrement via la dysfonction endothéliale et le stress oxydatif dû à l'action directe de la nicotine (6-9). L'insulinorésistance est également médiée par des effets indirects de la nicotine. Il existe des récepteurs nicotiques au niveau cérébral et au niveau du système nerveux sympathique entraînant la libération de divers neurotransmetteurs et de catécholamines, qui majorent l'insulinorésistance (10). L'accumulation de graisse viscérale chez les fumeurs peut aussi être liée aux effets de la nicotine favorisant la libération de cortisol et d'hormone de croissance par son action sur l'hypophyse. Enfin, la modification de l'équilibre des hormones sexuelles masculines et féminines via un effet anti-œstrogénique médié par les alcaloïdes contenus dans le tabac peut également favoriser une répartition androïde des graisses. Au niveau musculaire, la nicotine augmente l'activité mTOR dans les myotubes entraînant une phosphorylation inhibitrice accrue de l'IRS-1 et une réduction de l'absorption du glucose stimulée par l'insuline (11). Le tabagisme est également associé de manière négative au niveau d'adiponectine et une relation dose-réponse a également été signalée (12) suggérant que le tabagisme pourrait également augmenter l'insulinorésistance par ce mécanisme.

Ainsi, le tabagisme est associé à une insulinorésistance de part des mécanismes d'action multiples (*figure 1*). Il est cependant à noter que les études mécanistiques traitant de l'impact du tabagisme sur le métabolisme glucidique n'évaluent quasi exclusivement que la nicotine comme agent causal et beaucoup plus rarement les autres constituants du tabac ne permet-

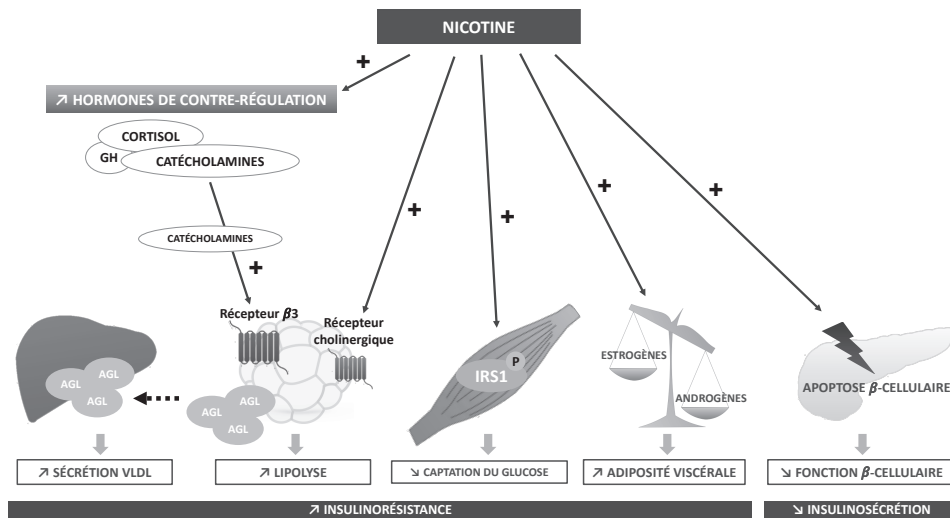


Figure 1. - **Mécanismes impliqués dans l'association entre tabac et diabète.** Adaptée de (4).  
 GH: Hormone de croissance; AGL: Acides Gras Libres; P: Phosphorylation;  
 IRS1: Insulin Receptor Substrate 1; VLDL: Very-Low-Density Lipoprotein.  
 D'après Fosse-Edorh S., Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2022 / World diabetes day, November 14, 2022. 2022.

tant pas de conclure que le risque de diabète est lié aux seuls effets de la nicotine chez le patient tabagique. La fumée de tabac contient en effet plus de 4 000 composants chimiques, dont des métaux lourds (plomb, arsenic, mercure, cadmium), qui peuvent également induire une insulinorésistance (13).

Certaines études cliniques ont évalué la fonction β cellulaire chez les patients fumeurs. Deux cohortes asiatiques portant sur des cohortes d'hommes ont pu mettre en évidence un lien entre la présence d'un tabagisme actif et une diminution de l'insulinosécrétion. Une étude de cohorte chinoise montrait que le HOMA-B diminuait de manière dose-réponse avec le nombre de cigarettes fumées par jour (14) tandis que dans une cohorte japonaise, il était noté l'apparition d'un trouble de l'insulinosécrétion chez 499 des 1 199 patients inclus et suivis (Hazard Ratio (HR) ajusté = 1,95, IC95 % [1,44-2,63] chez les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs) (15). Une étude suédoise a également retrouvé une altération de la fonction cellulaire β chez les hommes fumeurs par rapport aux non-fumeurs (HOMA-B = 58,1 contre 90,1;  $p < 0,001$ ) mais aucune relation significative n'était retrouvée chez les femmes dans cette étude (16). Ainsi, le tabagisme est associé à une diminution de la fonction beta-cellulaire mais les potentiels mécanismes, médiés par la nicotine ou par d'autres substances contenues dans le tabac ou dans la fumée du tabac, sont mal compris à ce jour. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la physiologie de la signalisation nicotinique ou tabagique dans les îlots de Langerhans ainsi que l'association clinique entre le tabagisme et la réduction de la fonction β cellulaire, notamment en fonction du sexe.

## TABAGISME ET ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES?

L'étude ENTRED 3 a récemment actualisé la prévalence du tabagisme chez les patients diabétiques. Actuellement, en France, 25,3 % des patients diabétiques de type 1 et 13,4 %

des patients diabétiques de type 2 sont fumeurs (17) ce qui représente plus de 410 000 patients diabétiques fumeurs en France. Cette prévalence décroît avec l'âge, et est corrélée au statut socio-économique des patients, avec une prévalence plus importante chez les patients les plus précaires. Ces constatations montrent l'importance de bien connaître les conséquences du tabagisme dans cette population.

Une méta-analyse portant sur une population de 87 593 patients diabétique de type 1 ou de type 2 avait été menée en 2016 (18). Sur le total des participants, 13 323 (15,21 %) étaient des fumeurs et 74 270 (84,79 %) des non-fumeurs avec 45,94 % d'hommes et 54,06 % de femmes. Les résultats montraient que la différence moyenne de l'HbA1c entre les non-fumeurs et les fumeurs était de -0,61 % (IC95 % [-0,88; -0,33],  $p < 0,0001$ ), tous diabètes confondus. Le type de diabète dans cette méta-analyse n'était pas statistiquement associée ( $p = 0,08$ ) avec une différence d'HbA1c plus grande entre les patients fumeurs ou non-fumeurs (18).

Chez le patient diabétique de type 2, le tabagisme actif est associé de manière indépendante à une détérioration de l'équilibre glycémique avec une augmentation de l'HbA1c allant de 0,21 % (19) à 1,08 % (20) chez les patients fumeurs. Cette augmentation est dose-dépendante (21,22). L'étude du registre japonais « Fukuoka Diabetes Registry » et incluant 2 490 hommes diabétiques de type 2 (22) montrait une augmentation progressive de l'HbA1c selon le nombre de cigarettes par jour et de paquets-années par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé. Cette dégradation de l'équilibre glycémique chez le patient diabétique de type 2 serait en rapport avec l'aggravation de l'insulinorésistance (23). Concernant l'insulinosécrétion, l'association entre le tabagisme actif et la détérioration de la fonction  $\beta$  cellulaire chez le patient diabétique de type 2 est plus controversée avec des études ne retrouvant pas de différence sur les indices d'insulinosécrétion (22) et d'autres retrouvant une association entre tabagisme et baisse de l'insulinosécrétion (16).

Chez le patient diabétique de type 1, les études ont également montré une relation entre tabagisme et déséquilibre du diabète avec une augmentation de l'HbA1c allant de 0,46 % (19) à 1,1 % (24) selon les études [(19, 20, 24-28)]. En plus des données portant sur l'équilibre glycémique, des données sur le risque d'hypoglycémie mais également sur la variabilité glycémique chez les patients tabagiques sont disponibles chez les patients diabétiques de type 1. L'association entre tabagisme et hypoglycémie chez le patient diabétique de type 1 n'est pas nouvelle et a été rapportée dès les années 1950 (29). Plus récemment, dans une étude transversale d'une cohorte, Hirai *et al.* a montré que chez 537 personnes atteintes de diabète de type 1, le tabagisme était associé à une augmentation de 2,60 fois du risque d'hypoglycémie sévère (30). Une étude danoise, portant sur une population de 1 076 patients diabétiques de type 1, retrouvait un risque d'hypoglycémie sévère indépendant en analyse multivariée en cas de tabagisme (HR = 1,47, IC95 % [1,13-1,91];  $p = 0,0038$ ) (31). Dans l'étude rétrospective de Jensen *et al.*, portant sur une population de 367 diabétiques type 1 traités par pompe à insuline ou schéma basal-bolus et porteurs d'un capteur de mesure continue du glucose interstitiel, le tabagisme était également associé à une plus grande variabilité glycémique avec un temps plus important passé en hyperglycémie ( $p = 0,003$ ) et en hypoglycémie profonde ( $< 45$  mg/dl;  $p = 0,042$ ). Toutefois, l'augmentation de la variabilité glycémique n'était pas confirmée par la mesure du coefficient de variation dans cette étude (32). La thématique de l'équilibre et de la variabilité glycémique chez les patients diabétiques de type 1 selon le statut tabagique sera un sujet d'intérêt dans le futur notamment sur la cohorte SFDT1 actuellement en cours d'inclusion.

Les mécanismes pouvant expliquer le moins bon équilibre glycémique et la survenue d'hypoglycémie chez les patients DT1 fumeurs sont multiples. L'IR principalement médiée par la nicotine apparaît comme un premier facteur explicatif. Une autre explication possible pourrait être le retard d'absorption de l'insuline par les tissus sous-cutanés dû à la vasoconstriction liée au tabagisme (33). En particulier, les excursions glycémiques post prandiales pourraient être plus importantes de par cet effet. D'autres caractéristiques des patients tabagiques pourraient également expliquer le moins bon équilibre comme les facteurs négatifs liés au mode de vie telle la qualité des apports alimentaires (34) ou des facteurs sociaux tels le niveau d'éducation, le statut économique (35) associés au tabagisme. De plus, les patients diabétiques fumeurs sont considérés comme moins compliants dans l'utilisation de leur traitements antidiabétiques, notamment pour les injections régulières d'insuline (36).

### **ASSOCIATION ENTRE LE TABAGISME ET LA MORTALITÉ TOUTES CAUSES CHEZ LE SUJET DIABÉTIQUE**

De nombreuses études ont analysé le risque de décès toutes causes chez les patients diabétiques, essentiellement chez les patients diabétiques de type 2. La majorité d'entre elles ont fait la démonstration d'une augmentation significative du risque de mortalité toutes causes chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 présentant un tabagisme actif. Les données prospectives du registre suédois portant sur 271 174 sujets patients diabétiques de type 2 appariés à 1 355 870 patients non diabétiques évaluait la mortalité après un suivi moyen de 5,7 ans. L'étude montrait que le tabagisme était le 1<sup>er</sup> facteur de risque de mortalité toutes causes devant les facteurs de risque cardiovasculaires habituels (tels la sédentarité, l'HbA1c, l'augmentation de la pression artérielle systolique ou du LDL-cholestérol) (37). La méta-analyse de Qin *et al.* de 2013, portait sur 46 études et incluait plus de 100 000 patients diabétiques dont 13 046 décès étaient recensés. Dans cette méta-analyse, le risque relatif de mortalité toutes causes était 1,48 (IC 95 % [1,34-1,64]) pour les fumeurs/ex-fumeurs en comparaison aux non-fumeurs et de 1,58 (IC95 % [1,42-1,77]) pour les fumeurs actifs en comparaison des non-fumeurs. L'analyse en sous-groupes retrouvait une augmentation du risque de mortalité aussi bien chez les patients diabétiques de type 1 (4 études, RR = 1,64 ; IC95 % [1,36-1,98]) que chez les patients diabétiques de type 2 (18 études, RR = 1,39 [IC95 % : 1,23-1,57]). Cette mortalité est principalement liée à la mortalité cardio-vasculaire et par cancer (38). Dans la méta-analyse de Pan *et al* réalisée en 2015, 48 études ont été analysées, représentant 1 132 700 patients diabétiques, avec 109 966 décès recensés. Le risque relatif de mortalité toutes causes associé au tabagisme actif était similaire (RR = 1,55, IC95 % [1,46-1,64]) mais un peu moindre chez les ex-fumeurs (RR = 1,19, IC95 % [1,11-1,28]). Le risque relatif de mortalité toutes causes était par contre légèrement supérieur chez les patients diabétiques de type 1 (RR = 1,77, IC95 % [1,52-2,07]) en comparaison aux diabétiques de type 2 (RR = 1,53, IC95 % [1,44-1,63]) (39).

### **ASSOCIATION ENTRE LE TABAGISME ET LES COMPLICATIONS MACROANGIOPATHIQUES DU DIABÈTE**

Chez le patient diabétique de type 1, les données ne sont pas nombreuses mais montrent que le tabagisme aggrave significativement le pronostic cardiovasculaire. Dans une étude norvégienne (40), le tabagisme était apparu comme un facteur de risque indépendant de mortalité totale et cardiovasculaire dans une population suivie 10 ans (RR = 1,51 ; IC95 % (1,09-2,08)). Plus récemment un effet dose-dépendant du tabagisme sur le risque de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque et d'AVC a été démontré dans une population finan-

daïse de 4 506 individus. La consommation d'un paquet de cigarettes par jour augmentait le risque de coronaropathie (HR = 1,45, IC95 % [1,15-1,84]) et le risque d'AVC (HR = 1,70, IC95 % [1,26-2,29]) (41).

Chez le patient diabétique de type 2, une méta-analyse (39) a montré que les risques de mortalité cardiovasculaire, de morbidité cardiovasculaire et de coronaropathie étaient de 1,49 (IC95 % [1,29-1,71]), 1,44 (IC95 % [1,34-1,54]) et 1,51 (IC95 % [1,41-1,62]), respectivement. Une relation dose-dépendante a également été établie dans une étude prospective réalisée chez des infirmières diabétiques (Nurse's Health Study) (42) et dans une étude chinoise récente [5]. On retrouve donc une association positive et dose-dépendante entre le tabagisme et le risque coronarien chez les patients diabétique type 2. Dans la méta-analyse de Pan *et al.* les risques de survenue d'AVC et d'artériopathie périphérique étaient de 1,54 (IC95 % [1,41-1,69]) et 2,15 (IC95 % [1,62-2,85]) chez les patients fumeurs (39). L'association entre le tabagisme et les complications macroangiopathiques du diabète est résumé dans le *tableau 1*.

Tableau 1. - **Complications macroangiopathiques du diabète et tabagisme.**

Événement	Diabète de type 2 3-21 études (selon 39)	Diabète de type 1 1-5 études (selon 39)	Diabète de type 1 2-4 études (selon 41)
Maladies cardiovasculaires	1,42 [1,32-1,52]	2,26 [1,42-3,60]	
Décès cardiovasculaires	1,44 [1,24-1,68]	1,91 [1,29-2,85]	
Maladie coronarienne	1,53 [1,43-1,65]	1,33 [1,07-1,66]	1,36 [1,07-1,72]
AVC	1,55 [1,41-1,70]	1,39 [0,76-2,56]	Homme : 2,13 [1,52-3,00] Femme : 1,27 [0,86-1,90]
Insuffisance cardiaque			1,29 [0,95-1,75]
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	2,15 [1,63-2,85]		

Les résultats sont exprimés en risque relatif [intervalle de confiance à 95 %, IC95 %].

## ASSOCIATION ENTRE LE TABAGISME ET LES COMPLICATIONS MICROANGIOPATHIQUES DU DIABÈTE

Concernant l'association entre tabagisme et complications microangiopathiques, les preuves d'un surrisque de complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) est bien établi chez le patient diabétique de type 1. Chez le patient diabétique de type 2, les données sont plus discordantes.

### RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

L'association entre tabagisme et rétinopathie diabétique chez le patient diabétique a fait l'objet de nombreuses études mais on retrouve des discordances avec un risque de rétinopathie diabétique significativement accru chez les diabétiques de type 1 fumeurs alors qu'il est significativement réduit chez les fumeurs atteints de diabète de type 2 (43). Dans une méta-analyse récente portant sur 82 études, le risque de rétinopathie diabétique était augmenté chez les fumeurs diabétiques type 1 (RR = 1,23, IC 95 % 1,14 - 1,33, P < 0,001), mais diminué chez les fumeurs diabétiques type 2 (RR = 0,92, IC 95 % 0,86 - 0,98, p = 0,02) (44).

## NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Chez le diabétique de type 1, une méta-analyse récente incluait uniquement les études prospectives ayant au moins un an de suivi. Elle retrouvait une augmentation du risque d'apparition d'une néphropathie diabétique chez les patients fumeurs en comparaison des non-fumeurs HR = 1.07 (IC95 % [1.01-1.13]; p=0.01) et l'analyse en sous-groupe confirmait que le tabagisme pouvait augmenter le risque de néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 1 (HR = 1.05 (IC95 % [1.00-1.11]; p=0.05) (45). Dans une étude finlandaise, Feodoroff *et al.*, un paquet-année augmentait le risque de macroalbuminurie avec une HR de 1,025 (IC95 % [1,010-1,041] et d'insuffisance rénale terminale avec une HR de 1,014 (IC95 % [1,001-1,026]) (46). Chez le diabétique de type 2, dans une méta-analyse récente portant sur 13 études transversales ou prospectives (47), le risque de microalbuminurie était augmenté chez les patients fumeurs (OR = 2,13 (IC95 % [1,32-3,45]; p=0.002) et il existait ainsi une relation linéaire entre le tabagisme et la durée du diabète avec l'albuminurie. Cependant, dans la méta-analyse de Liao *et al.* ne portant que sur des études prospectives, l'augmentation du risque de néphropathie diabétique n'était pas significatif dans le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 (HR = 1,15 IC95 % [0,90-1,47]; p=0,25) (45). Une des hypothèses pouvant expliquer cette discordance serait liée à la durée de suivi des études et à l'intensité du tabagisme des patients. En effet, les études rapportant

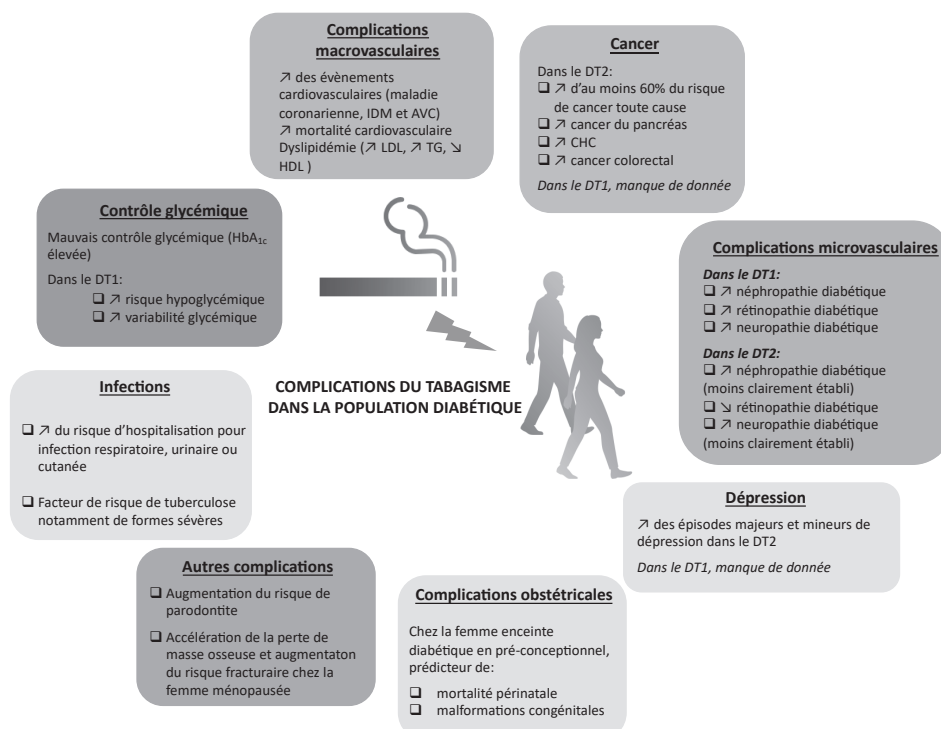


Figure 2. - **Complications du tabagisme dans la population diabétique.** Adaptée de (4).

CHC: carcinome hépato-cellulaire; DT1: diabète de type 1; DT2: diabète de type 2;  
IDM: infarctus du myocarde; AVC: accident vasculaire cérébral; LDL: Low-Density lipoprotein;  
TG: triglycérides; HDL: High-Density lipoprotein.  
D'après Fosse-Edorh S. Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2022 / World diabetes day, November 14, 2022. 2022;

une association significative entre le tabagisme et la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 présentaient une durée de suivi plus long (10-17,5 ans) en comparaison de celles n'en n'ayant pas retrouvé (4,6-10 ans) (48).

## NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

Dans une méta-analyse récente, l'analyse des études des cohortes prospective montrait une augmentation de l'incidence de la neuropathie chez les patients diabétiques mais de manière non significative (OR = 1,26 (IC95 % [0,86-1,85]) avec une discordance dans le type de diabète : association significative chez les patients atteints de type 1 (OR = 1,74 [1,48-2,04]), mais pas pour les patients atteints de type 2 (OR = 0,65, IC95 % [0,16-2,71]) [(49)]. Dans cette méta-analyse, il existait une association positive significative entre le tabagisme et la neuropathie diabétique pour les études de bonne qualité ((OR = 1,73, IC95 % [1,48-2,03] avec un  $I^2=0$ ) et lorsque le suivi était  $\geq 5$  ans (OR = 1,63, IC95 % [1,21-2,21] avec un  $I^2=47,7\%$ ). Les auteurs notaient ainsi que les études menées chez les diabétiques de type 2 étaient de moins bonne qualité ce qui pourrait en partie expliquer ces résultats. Ces divergences pourraient également être le résultat de la faible sensibilité des méthodes courantes de dépistage de la neuropathie diabétique.

Enfin, en dehors des complications classiques du diabète, le tabagisme est également associé à de nombreuses autres complications à l'instar du sujet non diabétique (complications néoplasiques, infectieuses, obstétricales, ...). L'ensemble des complications du tabagisme chez le patient diabétique sont illustrées dans la *figure 2*.

## OUTILS NON PHARMACOLOGIQUES D'AIDE AU SEVRAGE TABAGIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Dans le cadre de l'aide au sevrage du tabac, le groupe de travail SFT-SFD (4) recommande l'utilisation des recommandations nationales (50) et internationales (51). Celles-ci ne sont pas spécifiques au sevrage tabagique chez les patients diabétiques mais restent adaptées à cette population. La prise en charge peut se décliner en fonction de son niveau d'intensité. L'intervention brève peut être une première étape pour proposer une aide au sevrage tabagique avec trois éléments : (1) la détermination du statut tabagique (2) les conseils sur la façon d'arrêter et (3) l'offre d'un soutien spécialisé (52).

L'intervention, brève, doit être motivante, vigoureuse, mais empathique. Le soutien téléphonique et les outils d'autosupport numérique pourront également être utilisés (Tabac Info Service (3989) et [tabac-info-service.fr](http://tabac-info-service.fr)). L'activité physique a fait l'objet d'études mais son bénéfice n'est pas établi, elle reste néanmoins bienvenue chez le patient diabétique. La prise en charge peut être plus soutenue avec des entretiens motivationnels ou l'intégration du sevrage tabagique dans un programme d'éducation thérapeutique. L'entretien motivationnel est une approche relationnelle centrée sur le patient visant à susciter ou renforcer la motivation d'un individu à développer des changements de comportement nécessaires pour prendre en charge efficacement son diabète (53). Sa fréquence doit être suffisante (53) et il doit être réalisé par des soignants formés. L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle comprend des activités organisées conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie (54).



## OUTILS PHARMACOLOGIQUES DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Les données concernant les outils pharmacologiques permettant un sevrage tabagique chez les patients diabétiques ne sont pas nombreuses. Une méta-analyse publiée par Nagrebetsky *et al.* en 2014 n'avait retrouvé à l'époque que 4 études (3 randomisées) s'intéressant au patient diabétique. Elle n'avait pas permis de conclure quant à l'efficacité des interventions pharmacologiques chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 (55). Certaines études récentes montrent cependant l'apparition de données intéressantes spécifiquement chez les patients diabétiques de type 2 et/ou présentant un risque de diabète de type 2.

Concernant les traitements substitutifs nicotiques, il n'y a pas de données d'efficacité des traitements substitutifs nicotiques chez le patient diabétique de type 1. Chez le patient diabétique de type 2, l'étude randomisée ESCAPE avait été menée chez 320 patients âgés de 35 à 80 ans dont 92 patients diabétiques de type 2. Le bras interventionnel évaluait l'intérêt de l'usage des gommes nicotiques chez des patients en plus d'une prise en charge multimodale (entretiens motivationnels, mesure du monoxyde de carbone expiré, journal de bord quotidien). Le taux de sevrage tabagique était significativement plus élevé dans le groupe intervention (25,62%) versus témoin (11,32%) soit un OR ajusté à 2,95 (IC95% : 1,55-5,61) (56). Cette étude ne permettait cependant pas de conclure quant à l'efficacité des gommes nicotiques chez les patients diabétiques du fait du caractère multimodal de l'intervention et n'était pas contrôlée (pas de gomme à mâcher placebo). L'efficacité des gommes nicotiques ne peut donc pas être séparée de la contribution d'autres interventions.

Concernant la varénicline, les études dans la population diabétique sont rares. On rappelle que la varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques cérébraux indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. L'étude rétrospective de Tonstad et Lawrence portait sur une analyse secondaire reprenant les données de 15 études randomisées en double aveugle varénicline versus placebo. L'étude incluait 323 personnes diabétiques (majoritairement de type 2 (n = 311) et retrouvait un taux d'abstinence continue à 12 mois de 18,4% contre 10,1% dans le groupe placebo. Ce résultat n'était cependant pas statistiquement significatif (OR = 2,00, IC95% [0.90-4.49]). Le profil de tolérance de la varénicline était identique par rapport au non diabétique (57). Récemment, un essai italien randomisé multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo, a recruté des patients diabétiques de type 2, qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la varénicline 1 mg, deux fois par jour ou un placebo pendant 12 semaines. Les patients des deux groupes de traitement recevaient également des conseils sur le sevrage tabagique. L'essai comprenait une phase de traitement de 12 semaines suivie d'une phase de suivi de 40 semaines sans traitement. 300 patients (âge moyen de 57,4 ans) étaient randomisés pour recevoir de la varénicline (n = 150) ou un placebo (n = 150). Le taux d'abstinence aux semaines 9 à 24 était significativement plus élevé dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo (24,0% vs 6,0%; OR = 4,95, IC95% [2,29-10,70]; p < 0,001). Les auteurs concluaient que la varénicline devrait être systématiquement utilisée dans les programmes d'éducation au diabète pour aider les patients atteints de diabète de type 2 à arrêter de fumer (58).

Concernant le bupropion, aucune donnée dans la littérature ne s'est intéressée à l'efficacité et la tolérance du bupropion dans la population de patients diabétiques de type 1 et de type 2.

## LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Il n'y a pas d'étude dans la littérature s'intéressant à l'utilisation de la cigarette électronique chez les patients diabétiques. Le tabagisme est associé à un surrisque de diabète de type 2 et la nicotine est la principale substance qui a été étudiée pour tenter d'expliquer cette association. L'utilisation de la vapoteuse (cigarette électronique) pose une question supplémentaire car volontiers utilisée avec des liquides contenant de la nicotine (0-18mg/ml). Une étude transversale américaine « *Behavioral Risk Factor Surveillance System* » portant sur 600 046 personnes étudiait l'association entre l'utilisation d'e-cigarettes et/ou le tabagisme et le risque de prédiabète. Dans le modèle multivarié on retrouvait une association positive chez les utilisateurs actuels de l'e-cigarette (OR = 1,22, IC95 % [1,10-1,37]) et les anciens utilisateurs de l'e-cigarette (OR = 1,12, IC95 % [1,05-1,19]) par rapport aux personnes n'ayant jamais utilisé d'e-cigarettes. Chez les patients n'ayant jamais fumés, l'utilisation actuelle d'e-cigarette (et donc exclusive), était également associée à la présence d'un prédiabète (OR = 1,54, IC95 % [1,17-2,04]) (59). Cependant, cette étude établit le diagnostic de prédiabète sur des données d'interrogatoire. Aucune mesure de la glycémie ou de l'HbA1c n'est rapportée, ni d'informations sur le contenu des e.liquides en particulier sur les concentrations de nicotine utilisées. Dans une autre enquête « *National Health and Nutrition Examination Survey* », il n'était pas retrouvé d'association entre l'utilisation d'e-cigarette et la présence d'une insulino-résistance (60). Enfin, après 30 ans de recul, il n'a cependant pas été mis en évidence de signaux inquiétants concernant l'association entre la survenue d'un diabète de type 2 et la consommation de substituts nicotiniques. Des recherches supplémentaires et prospectives seront nécessaires pour déterminer le rôle des cigarettes électroniques délivrant de la nicotine sur le métabolisme glucidique.

## LES NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES DU SEVRAGE TABAGIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Malgré plusieurs thérapeutiques disponibles pour le sevrage tabagique, les taux d'arrêt restent faibles en raison d'obstacles tels que le syndrome de sevrage de la nicotine ou la prise de poids après l'arrêt du tabac. Ce dernier point est particulièrement important chez le patient diabétique de type 2. Les analogues du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) apparaissent comme une classe intéressante dans ce contexte car ils réduisent l'apport énergétique et le poids corporel et semblent moduler les comportements de dépendance (61). La revue de Yammine *et al.* avait comme objectif de faire un état de l'art de la relation existant entre tabagisme et diabète et traitement par analogues du GLP-1 (62). L'étude rappelait le bénéfice sur les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) et sur la mortalité toutes causes des analogues du GLP-1. Bien qu'aucune étude spécifique ne soit alors disponible sur le bénéfice des analogues du GLP-1 chez les patients fumeurs (tout particulièrement sur le sevrage), il était conclu que les analogues du GLP-1 pourrait être une classe potentiellement bénéfique pour les fumeurs atteints d'un diabète de type 2, une population très vulnérable à la morbidité et à la mortalité cardiovasculaires.

Il n'existe actuellement pas d'étude spécifique portant sur l'efficacité des analogues du GLP-1 chez les patients diabétiques mais des données émergent chez les patients non diabétiques. L'essai randomisé SKIP mené en Suisse avait pour objectif d'évaluer le dulaglutide en tant que nouvelle thérapie pour le sevrage tabagique. Il s'agit d'une étude monocentrique randomisée de supériorité, contrôlée par placebo, en double aveugle et incluant 255 patients. L'intervention consistait en une phase de traitement par le dulaglutide de 12 semaines à

raison de 1,5 mg une fois par semaine ou d'un placebo par voie sous-cutanée, en plus des soins habituels (conseils comportementaux et pharmacothérapie par la varénicline). Après 12 semaines, 63 % (80/127) des participants sous dulaglutide et 65 % (83/128) sous placebo étaient abstinents sans différence significative ( $p=0,859$ ). Le dulaglutide permettait une diminution du poids après l'arrêt du tabac alors que le poids augmentait sous placebo (-1 kg versus +1,9 kg). La différence de changement de poids ajustée au niveau de base entre les groupes était de -2,9 kg (IC95 % [-3,59, -2,3];  $p<0,001$ ). Le taux d'HbA1c diminuait sous traitement par le dulaglutide avec une différence d'HbA1c entre les groupes de -0,25 % ( $p<0,001$ ). Les auteurs concluaient que le dulaglutide n'avait pas eu d'effet sur les taux d'abstinence mais empêchait la prise de poids après l'arrêt du tabac et diminuait les niveaux d'HbA1c. Les analogues du GLP-1 pourraient ainsi jouer un rôle dans les futures thérapies d'arrêt du tabac en ciblant les paramètres métaboliques tels que le poids et le métabolisme du glucose (61). Cette étude qui n'incluait que 13 patients diabétiques de type 2 ne permettait pas d'évaluer l'impact des analogues du GLP-1 durant le sevrage tabagique chez les sujets diabétiques. Les résultats de cet essai suggèrent tout de même que cette approche apparaît intéressante chez les patients diabétiques de type 2 et sera donc à évaluer dans de futures études.

Un autre essai randomisé thérapeutique américain est en cours. La population sera composée de 216 fumeurs présentant un prédiabète (HbA1c compris entre 5,7 % et 6,4 %) et/ou un surpoids/obésité (indice de masse corporelle  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Les participants seront randomisés pour recevoir des injections sous-cutanées de placebo ou de 2 mg d'exénatide à libération prolongée, une fois par semaine pendant 14 semaines. Tous les participants recevront une thérapie de remplacement de la nicotine par voie transdermique et des conseils brefs sur le sevrage tabagique. Le critère principal de jugement sera l'abstinence continue pendant 4 semaines et l'évolution du poids corporel à la fin du traitement. L'évolution du poids corporel et des réponses neuro-affectives aux signaux liés à la cigarette et à la nourriture, mesurées par électroencéphalogramme, seront également étudiés (63).

## BÉNÉFICES ET RISQUES DU SEVRAGE TABAGIQUE

### *Arrêt du tabac sur les complications du diabète*

Le tabac contribue aux complications chroniques des patients diabétiques tant au plan macroangiopathique que microangiopathique, posant la question de l'impact du sevrage tabagique dans la survenue et/ou la progression des complications. Chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, l'essai randomisée Steno-2 avait montré un bénéfice important d'une intervention intensive (durée moyenne = 7,8 ans) visant à maîtriser les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabagisme, etc) associant plusieurs médicaments et une modification du mode de vie. Après un suivi moyen de 13,3 ans, on retrouvait une réduction des taux d'événements cardiovasculaires (HR = 0,41, IC95 % [0,25 ; 0,67],  $p<0,001$ ), de décès toutes causes confondues (HR = 0,54, IC95 % [0,32 ; 0,89],  $p=0,02$ ) et de décès d'origine cardiovasculaire (HR = 0,43, IC95 % [0,19 ; 0,94],  $p=0,04$ ) (64). L'extension de l'étude (suivi moyen = 21,2 ans) a pu montrer une prolongation de la survie médiane de 7,9 ans dans le groupe intensif versus conventionnel (65). Malgré ces résultats impressionnants, l'étude était un échec concernant le sevrage tabagique, le taux de sevrage tabagique étant similaire dans les groupes conventionnel et intensif et montre donc qu'il existe une marge de progression pour améliorer le pronostic des patients diabétiques.

En effet, plusieurs études de cohortes menées principalement chez les patients diabétiques de type 2, mettent en évidence une réduction du risque cardiovasculaire et de la mortalité toute cause après sevrage tabagique par rapport aux patients poursuivant le tabac (38, 39, 41, 42, 66, 67). Un sur-risque peut néanmoins persister par rapport aux patients diabétiques non-fumeurs. Par ailleurs, si la prise de poids après sevrage chez les patients diabétiques de type 2 peut atténuer la réduction du risque cardiovasculaire selon certains auteurs (68, 69), elle n'impacte pas le bénéfice à long terme observé sur la mortalité (69). Concernant les complications microangiopathiques, les données sont plus limitées et portent principalement sur la néphropathie diabétique. Il semble exister un bénéfice du sevrage tabagique sur le développement et/ou la progression de celle-ci quel que soit le type de diabète (46, 70-75). Des travaux complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'impact du sevrage tabagique dans l'évolution des autres complications microangiopathiques (rétinopathie et neuropathie).

### ***Arrêt du tabac, poids et équilibre glycémique chez le patient diabétique***

L'arrêt du tabac chez les patients diabétiques est associé à une prise de poids, variable en fonction des études. Celle-ci semble être transitoire dans le temps et similaire à celle observée en population générale. De même, une détérioration de l'équilibre glycémique (augmentation de l'HbA1c) est observée dans certaines études à un an de l'arrêt du tabac chez les patients diabétiques de type 2 (76,77). Néanmoins, ce déséquilibre semble être transitoire dans les premières années suivant le sevrage. Pour certains auteurs, la détérioration de l'équilibre glycémique est indépendante de la prise de poids (77). En revanche, il est important de noter que la prise de poids et/ou la dégradation de l'équilibre glycémique n'atténuent pas le bénéfice du sevrage sur la diminution de la morbi-mortalité à long terme (68, 69). Ces données sont principalement issues d'études menées chez les patients diabétiques de type 2 et peu de travaux existent concernant l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 1 après sevrage tabagique notamment en termes de variabilité glycémique, d'adaptation de l'insulinothérapie voire de décompensation aigüe. Des travaux complémentaires pourraient aider le clinicien dans la prise en charge des patients au moment de l'initiation du sevrage.

### ***Arrêt du tabac et risque de diabète de type 2***

À l'instar du déséquilibre glycémique qui peut survenir dans les premières années suivant le sevrage tabagique chez les patients diabétiques, l'arrêt du tabac en population générale peut également être associé à une augmentation du risque de syndrome métabolique ou de diabète de type 2 (2). Cette augmentation du risque de diabète de type 2 est importante dans les 5 à 10 premières années suivant le sevrage et s'atténue avec le temps pour rejoindre ensuite le risque des non-fumeurs (68, 78, 79). Par ailleurs, la question du rôle de la variation pondérale suite à l'arrêt du tabac et son impact sur l'augmentation transitoire du risque de diabète de type 2 est controversée, certains auteurs retrouvant un risque indépendant de la prise de poids (80), d'autres non (81). En revanche, s'il semble clair que le sevrage tabagique est associé à une augmentation du risque de diabète de type 2 dans les premières années suivant le sevrage, le bénéfice à long terme du sevrage n'en est pas pour autant altéré. Autrement dit, l'augmentation transitoire du risque de survenue de diabète de type 2 à la suite du sevrage n'atténue pas le bénéfice global de l'arrêt du tabac sur la morbi-mortalité (81, 82).

Ainsi, chez les patients identifiés à risque métabolique, l'arrêt du tabac doit être associé à des mesures hygiéno-diététiques renforcées et une surveillance des facteurs de risque cardiovasculaires dans les premières années suivant le sevrage.

## CONCLUSION

Le tabagisme est un facteur de risque pour le développement du diabète. Les fumeurs atteints de diabète présentent à leur tour un risque accru de mauvais contrôle de la glycémie et des risques élevés de morbidité et de mortalité. Il incombe donc aux prestataires de soins de santé d'informer tous les diabétiques des risques liés au tabagisme et de leur conseiller de ne pas commencer à fumer, sous quelque forme que ce soit. La dépendance au tabac est globalement prise en charge chez les patients diabétiques de la même manière que dans la population générale, avec les thérapies de première ligne actuelles pour le sevrage tabagique comprenant des interventions comportementales et des options pharmacologiques, telles que les substituts nicotiques, la varénicline et le bupropion. Il y a cependant peu de preuves concernant l'efficacité et la sécurité des pharmacothérapies chez les patients diabétiques. Les recommandations du groupe de travail SFD/SFT-FFD sont présentées dans le *tableau 2*. Le sevrage tabagique dans le diabète reste donc un sujet très pertinent pour la recherche future, en particulier dans le diabète de type 1, pour lequel il y a un manque de données.

Tableau 2. - **Consensus de la Société francophone de tabacologie et de la Société francophone du diabète sur le tabagisme et le diabète** (adapté de 4)

Recommandations	Grade	Niveau de preuve
Les professionnels de santé devraient en pratique quotidienne informer les patients diabétiques sur les risques du tabagisme et leur conseiller de ne pas commencer à fumer.	A	1
Tous les sujets diabétiques fumeurs devraient recevoir des conseils d'aide au sevrage tabagique et devraient être informés des bénéfices du sevrage tabagique.	A	1
Chez les femmes diabétiques le sevrage tabagique devrait être proposé avant toute grossesse.	A	2
Il serait important de promouvoir de nouveaux programmes de prévention et de sevrage tabagique spécifiquement adaptés aux besoins des femmes diabétiques, car leurs modalités d'adaptation et contextes sociaux peuvent être différents de ceux des hommes diabétiques.	C	4
Les démarches de sevrage tabagique chez le diabétique devraient être accompagnée d'une surveillance stricte de l'équilibre glycémique et d'intervention sur le mode de vie, telles que l'augmentation de l'activité physique et la réduction du poids.	A	2
La façon la plus efficace de promouvoir le sevrage tabagique serait d'associer des thérapeutiques psychocomportementales et pharmacologiques.	C	3
Les médicaments de première ligne dans le sevrage tabagique, substituts nicotiques, varénicline et bupropion inclus.	C	3
Chez les femmes enceintes, les thérapeutiques psychocomportementales seules seraient recommandées, en raison de l'absence de données documentées sur la sécurité des pharmacothérapies pendant la grossesse.	C	4
La pharmacothérapie dans le sevrage tabagique dure au moins 3 mois.	C	4
Chez les patients utilisant un traitement de substitution nicotinique il est préférable d'associer des produits de remplacement nicotinique de longue et de courte durée d'action (timbre nicotinique et formes orales : pastilles ou gommes).	C	4
La e-cigarette (ou vapoteuse) utilisée dans le cadre du sevrage tabagique doit l'être un temps limité, et arrêtée dès que l'abstinence est obtenue et l'urgence de fumer contrôlée.	C	4

**Remerciements :** L'auteur remercie l'ensemble des autres membres du groupe de travail SFD/SFT-FFD; Abdallah Al-Salameh, Thibault Bahougne, Farid Benzerouk, Ivan Berlin, Claude Chaumeil, Carole Clair, Vincent Durlach, Anne-Laurence Le Faou, Jacques Mansourati, Laura Phirmis, Alexia Rouland, Daniel Thomas, Blandine Tramunt, Stephanie Vannobel, Bruno Vergès.

### 1. Service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques, CHRU de Brest.

**Adresse pour la correspondance :** Philippe THUILLIER MD-PhD - Service d'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques, CHRU de Brest - Boulevard Tanguy Prigent - 29609 Brest cedex, France - Tél. +33 2 98 34 71 21 - Email : philippe.thuillier@chu-brest.fr

#### SMOKING AND DIABETES

by **Philippe THUILLIER MD-PhD<sup>1</sup>**  
(Brest - France)

#### ABSTRACT

Smoking is a risk factor for the development of type 2 diabetes, and increases insulin resistance in smokers via multiple mechanisms. Smoking is also associated with reduced beta-cell function in humans, but the potential mechanisms are still poorly understood. Mechanistic studies dealing with the impact of smoking on carbohydrate metabolism have mainly evaluated nicotine as the causal agent, and more rarely other tobacco constituents, not allowing to conclude that the risk of diabetes is linked to the effects of nicotine alone. Active smoking also has a negative impact on glycemic control in both type 1 and type 2 diabetic patients. Smoking increases the risk of all-cause mortality and worsens the chronic complications of diabetes. However, the impact of smoking on microangiopathic complications in type 2 diabetic patients is more debated. Data on pharmacological and behavioral strategies for smoking cessation usually used in the general population are less numerous in diabetic patients, although recent therapeutic trials are emerging concerning varenicline and GLP-1 analogues. It is therefore absolutely essential for patients with diabetes to stop smoking. Diabetologists have to therefore become involved in smoking cessation, just as they have been for many years in therapeutic education, which can easily include measures to help patients stop smoking.

**Key-words:** diabetes, smoking, mortality, morbidity, smoking cessation.

#### BIBLIOGRAPHIE

**1. World Health Organization.** WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies [Internet]. World Health Organization; 2017 [cité 28 juill 2023]. 135 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255874> - **2. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T.** Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2015; **3(12)**: 958-67. - **3. Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB,**

**Forman JP.** Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* avr 2011; **34(4)**: 892-7. - **4. Durlach V, Vergès B, Al-Salameh A, Bahougne T, Benzerouk F, Berlin I, et al.** Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab.* nov 2022; **48(6)**: 101370. - **5. Clair C, Chiolero A, Faeh D, Cornuz J, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al.** Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. *BMC Public Health.* 11 janv 2011; **11**: 23. - **6. Bruin JE, Petre MA, Raha S, Morrison KM, Gerstein HC, Holloway AC.** Fetal and neonatal nicotine exposure in Wistar rats causes progressive pancreatic mitochondrial damage and beta cell dysfunction. *PLoS One.* 2008; **3(10)**: e3371. - **7. Barr J, Sharma CS, Sarkar S, Wise K, Dong L, Periyakaruppan A, et al.** Nicotine induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor kappa B in rat mesencephalic cells. *Mol Cell Biochem.* mars 2007; **297(1-2)**: 93-9. - **8. Toda N, Okamura T.** Cigarette smoking impairs nitric oxide-mediated cerebral blood flow increase: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacological Sciences.* 1 août 2016; **131(4)**: 223-32. - **9. Hurrle S, Hsu WH.** The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J.* oct 2017; **40(5)**: 257-62. - **10. Benowitz NL.** Nicotine addiction. *N Engl J Med.* 17 juin 2010; **362(24)**: 2295-303. - **11. Bajaj M.** Nicotine and Insulin Resistance: When the Smoke Clears. *Diabetes.* 1 déc 2012; **61(12)**: 3078-80. - **12. Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, et al.** Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? *J Epidemiol.* 2015; **25(2)**: 99-109. - **13. Rhee SY, Hwang YC, Woo J taek, Chin SO, Chon S, Kim YS.** Arsenic exposure and prevalence of diabetes mellitus in Korean adults. *J Korean Med Sci.* juin 2013; **28(6)**: 861-8. - **14. Chen C, Tu YQ, Yang P, Yu QL, Zhang S, Xiong F, et al.** Assessing the impact of cigarette smoking on  $\beta$ -cell function and risk for type 2 diabetes in a non-diabetic Chinese cohort. *Am J Transl Res.* 15 juill 2018; **10(7)**: 2164-74. - **15. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Mizuno S, Ohno Y, Watanabe S.** Impact of cigarette smoking on impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese men: The Saku Study. *J Diabetes Investig.* 6 mai 2013; **4(3)**: 274-80. - **16. Ostgren CJ, Lindblad U, Ranstam J, Melander A, Råstam L,** Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Associations between smoking and beta-cell function in a non-hypertensive and non-diabetic population. Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *Diabet Med.* juin 2000; **17(6)**: 445-50. - **17. Fosse-Edorh S.** Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2022 / World diabetes day, November 14, 2022; 2022. - **18. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, Webb D, Seidu S, Tesfaye S, et al.** Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 24 nov 2016 [cité 2 juill 2020];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121966/>. - **19. Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Cederholm J,** Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes--data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab.* juin 2004; **30(3)**: 261-8. - **20. Reynolds K, Liese AD, Anderson AM, Dabelea D, Standiford D, Daniels SR, et al.** Prevalence of tobacco use and association between cardiometabolic risk factors and cigarette smoking in youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr.* avr 2011; **158(4)**: 594-601.e1. - **21. Peng K, Chen G, Liu C, Mu Y, Ye Z, Shi L, et al.** Association between smoking and glycemic control in diabetic patients: Results from the Risk Evaluation of cAncers in Chinese diabeTic Individuals: A lONgitudinal. *Journal of Diabetes.* mai 2018; **10(5)**: 408-18. - **22. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kaizu S, Ide H, Jodai T, et al.** Dose- and Time-Dependent Association of Smoking and Its Cessation with Glycemic Control and Insulin Resistance in Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry. Böttcher Y, éditeur. *PLoS ONE.* 30 mars 2015; **10(3)**: e0122023. - **23. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E.** Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1997; **82(11)**: 3619-24. - **24. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Naeke A, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, et al.** Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* janv 2009; **154(1)**: 20-23.e1. - **25. Melin EO, Thunander M, Svensson R, Landin-Olsson M, Thulesius HO.** Depression, obesity, and smoking were independently associated with inadequate glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* juin 2013; **168(6)**: 861-9. - **26. Hofer SE, Miller K, Herrmann JM, DeSalvo DJ, Riedl M, Hirsch IB, et al.** International Comparison of Smoking and Metabolic Control in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 oct 2016; **39(10)**: e177-8. - **27. Molla GJ, Ismail-Beigi F, Larijani B, Khaloo P, Moosaie F, Alemi H, et al.** Smoking and Diabetes Control in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Nationwide Study From the 2018 National Program for Prevention and Control of Diabetes of Iran. *Canadian Journal of Diabetes.* 1 avr 2020; **44(3)**: 246-52. - **28. Gerber PA, Locher R, Schmid B, Spinaz GA, Lehmann R.** Smoking is associated with impaired long-term glucose metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* févr 2013; **23(2)**: 102-8. - **29. Berry MG.** Tobacco hypoglycemia. *Ann Intern Med.* 1 mai 1959; **50(5)**: 1149-57. - **30. Hirai FE, Moss SE, Klein BEK, Klein R.** Severe Hypoglycemia and Smoking in a Long-Term Type 1 Diabetic Population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 1 juin 2007; **30(6)**: 1437-41. - **31. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK,**

**Jørgensen HV, et al.** Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev.* déc 2004; **20(6)**: 479-86. - **32. Jensen MH, Cichosz SL, Hirsch IB, Vestergaard P, Hejlesen O, Seto E.** Smoking is Associated With Increased Risk of Not Achieving Glycemic Target, Increased Glycemic Variability, and Increased Risk of Hypoglycemia for People With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 26 mai 2020; 193229682092225. - **33. Klemp P, Staberg B, Madsbad S, Kølendorf K.** Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue. *Br Med J (Clin Res Ed).* 23 janv 1982; **284(6311)**: 237. - **34. Dallongeville J, Marécaux N, Fruchart JC, Amouyel P.** Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr.* sept 1998; **128(9)**: 1450-7. - **35. Gulliford M, Sedgwick J, Pearce A.** Cigarette smoking, health status, socio-economic status and access to health care in diabetes mellitus: a cross-sectional survey. *BMC Health Services Research.* 11 févr 2003; **3(1)**: 4. - **36. Lundman BM, Asplund K, Norberg A.** Smoking and metabolic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* févr 1990; **227(2)**: 101-6. - **37. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al.** Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 16 août 2018; **379(7)**: 633-44. - **38. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D.** Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: Meta-analysis of observational prospective studies. *International Journal of Cardiology.* juill 2013; **167(2)**: 342-50. - **39. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB.** Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation.* 10 nov 2015; **132(19)**: 1795-804. - **40. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH.** Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ.* 28 sept 1996; **313(7060)**: 779-84. - **41.** on behalf of the FinnDiane Study Group, **Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH.** Dose-dependent effect of smoking on risk of coronary heart disease, heart failure and stroke in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia.* déc 2018; **61(12)**: 2580-9. - **42. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, et al.** Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 11 févr 2002; **162(3)**: 273-9. - **43. Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, et al.** Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 24 oct 2019 [cité 24 août 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813988/> - **44. Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L.** The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine.* 2018; **62(2)**: 299-306. - **45. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P.** Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLOS ONE.* 4 févr 2019; **14(2)**: e0210213. - **46. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, et al.** Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 1 août 2016; **53(4)**: 525-33. - **47. Kar D, Gillies C, Nath M, Khunti K, Davies MJ, Seidu S.** Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2019; **56(8)**: 839-50. - **48. Zitt E, Pscheidt C, Concin H, Kramar R, Lhotta K, Nagel G.** Anthropometric and Metabolic Risk Factors for ESRD Are Disease-Specific: Results from a Large Population-Based Cohort Study in Austria. *PLOS ONE.* 18 août 2016; **11(8)**: e0161376. - **49. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA.** The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* août 2015; **30(8)**: 1193-203. - **50. Haute Autorité de Santé.** Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Recommandations de bonne pratique clinique. 2014. - **51. Wright jane.** Very brief advice can be effective in encouraging smokers to quit | Hot topic | Guidelines in Practice [Internet]. 2013 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.guidelinesinpractice.co.uk/smoking-cessation/very-brief-advice-can-be-effective-in-encouraging-smokers-to-quit/337163.article> - **52. McEwen A, McIlvar M, Locker J.** Very brief advice on smoking. *Nurs Times.* 2012. - **53. Ekong G, Kavookjian J.** Motivational interviewing and outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review. *Patient education and counseling.* 1 juin 2016; **99(6)**: 944-52. - **54. OMS.** Haute Autorité de Santé - Education thérapeutique du patient (ETP). 2007. - **55. Nagrebetsky A, Brettell R, Roberts N, Farmer A.** Smoking cessation in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis of data from randomised controlled trials. *BMJ Open.* 6 mars 2014; **4(3)**: e004107. - **56. Aung MN, Yuasa M, Moolphate S, Lorga T, Yokokawa H, Fukuda H, et al.** Effectiveness of a new multi-component smoking cessation service package for patients with hypertension and diabetes in northern Thailand: a randomized controlled trial (ESCAPE study). *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 22 févr 2019; **14**: 10. - **57. Tonstad S.** Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* juill 2009; **85(1)**: 4-13. - **58. Russo C, Walicka M, Caponnetto P, Cibella F, Maglia M, Alamo A, et al.** Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 21 juin 2022; **5(6)**: e2217709. - **59. Zhang Z, Jiao Z, Blaha MJ, Osei A, Sidhaye V, Ramanathan M, et al.** The Association Between E-Cigarette Use and Prediabetes: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016-2018. *Am J Prev Med.* juin 2022; **62(6)**:



872-7. - **60. Orimoloye OA, Uddin SMI, Chen LC, Osei AD, Mirbolouk M, Malovichko MV, et al.** Electronic cigarettes and insulin resistance in animals and humans: Results of a controlled animal study and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2013-2016). *Tricò D, éditeur. PLoS ONE.* 31 déc 2019; **14(12)**: e0226744. - **61. Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, Jeanloz N, Vukajlovic T, Bologna K, et al.** Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. *EClinicalMedicine.* mars 2023; **57**: 101865. - **62. Yammine L, Kosten TR, Pimenova M, Schmitz JM.** Cigarette smoking, type 2 diabetes mellitus, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a potential treatment for smokers with diabetes: An integrative review. *Diabetes Research and Clinical Practice.* mars 2019; **149**: 78-88. - **63. Yammine L, Verrico CD, Versace F, Webber HE, Suchting R, Weaver MF, et al.** Exenatide as an adjunct to nicotine patch for smoking cessation and prevention of postcessation weight gain among treatment-seeking smokers with pre-diabetes and/or overweight: study protocol for a randomised, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open.* 13 juin 2023; **13(6)**: e072707. - **64. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.** Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 7 févr 2008; **358(6)**: 580-91. - **65. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.** Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* nov 2016; **59(11)**: 2298-307. - **66. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH,** The World Health Organization Multinational Study Group. Which Features of Smoking Determine Mortality Risk in Former Cigarette Smokers With Diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care.* 1 août 1997; **20(8)**: 1266-72. - **67. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB.** Smoking and Mortality Among Women With Type 2 Diabetes: The Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care.* 1 déc 2001; **24(12)**: 2043-8. - **68. Luo J, Rossouw J, Margolis KL.** Smoking Cessation, Weight Change, and Coronary Heart Disease Among Postmenopausal Women With and Without Diabetes. *JAMA.* 3 juill 2013; **310(1)**: 94. - **69. Liu G, Hu Y, Zong G, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al.** Smoking cessation and weight change in relation to cardiovascular disease incidence and mortality in people with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* févr 2020; **8(2)**: 125-33. - **70. Chuahirun T, Hudson C, Seipel T, Khanna A, Simoni J, Harrist RB, et al.** Cigarette Smoking Exacerbates and Its Cessation Ameliorates Renal Injury in Type 2 Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences.* févr 2004; **327(2)**: 57-67. - **71. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, Hudson C, Wesson DE, Simoni J, et al.** Continued Smoking Exacerbates but Cessation Ameliorates Progression of Early Type 2 Diabetic Nephropathy. *The American Journal of the Medical Sciences.* avr 2008; **335(4)**: 284-91. - **72. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N.** Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism.* oct 2011; **60(10)**: 1456-64. - **73. Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, Hillis GS, Harrap S, Neal B, et al.** The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open.* janv 2016; **6(1)**: e009668. - **74. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH.** The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care.* juin 1995; **18(6)**: 785-92. - **75. Braffett BH, Rice MM, Young HA, Lachin JM.** Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. Palazón-Bru A, éditeur. *PLOS ONE.* 7 janv 2019; **14(1)**: e0210367. - **76. Iino K, Iwase M, Tsutsu N, Iida M.** Smoking cessation and glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* mai 2004; **6(3)**: 181-6. - **77. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed MA, et al.** The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* juin 2015; **3(6)**: 423-30. - **78. Yeh HC.** Smoking, Smoking Cessation, and Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 5 janv 2010; **152(1)**: 10. - **79. Pham NM, Nguyen CT, Binns CW, Lee AH.** Non-linear association between smoking cessation and incident type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* déc 2015; **3(12)**: 932. - **80. Oba S, Noda M, Waki K, Nanri A, Kato M, Takahashi Y, et al.** Smoking Cessation Increases Short-Term Risk of Type 2 Diabetes Irrespective of Weight Gain: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. Fadini GP, éditeur. *PLOS ONE.* 13 févr 2012; **7(2)**: e17061. - **81. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, et al.** Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *New England Journal of Medicine.* 16 août 2018; **379(7)**: 623-32. - **82. Park S, Han K, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, et al.** Smoking, development of or recovery from metabolic syndrome, and major adverse cardiovascular events: A nationwide population-based cohort study including 6 million people. Savarese G, éditeur. *PLOS ONE.* 12 janv 2021; **16(1)**: e0241623.

NOTES