

RECHERCHE ORIGINALE

Cotinines urinaires et états émotionnels en hospitalisation d'addictologie

Lydia Boumaaifi^{1,2*}¹ Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Département de psychiatrie et addictologie, Bobigny, France² Université Sorbonne Paris Nord, UFR de santé, médecine et biologie humaine, Bobigny, France

* Correspondance : Université Sorbonne Paris Nord, 74 rue Marcel-Cachin, 93000 Bobigny, France.

lydia.boumaaifi@sorbonne-paris-nord.fr

Résumé : Introduction : De nombreuses études ont retrouvé un lien entre la consommation déclarée de tabac et les émotions, notamment l'anxiété, le stress et l'humeur. Néanmoins, elles ne mesurent pas la quantité effective des marqueurs biologiques du tabagisme. Existe-t-il une association entre la cotinine, principal métabolite de la nicotine, et les états émotionnels des fumeurs, qui pourrait permettre une évaluation plus précise de la consommation tabagique selon les états émotionnels ? **Méthodes :** Nous avons réalisé une étude descriptive à l'hôpital de Villejuif afin d'évaluer la corrélation entre les taux de cotinine urinaire des patients fumeurs ou vapoteurs hospitalisés en addictologie et trois échelles visuelles analogiques (EVA) mesurant quotidiennement de l'humeur. Le lien potentiel entre ces variables a été étudié par différents modèles de régression. **Résultats :** 51 patients ont été inclus, majoritairement des hommes hospitalisés pour un sevrage en alcool ou en cannabis. Les femmes déclaraient en moyenne être davantage stressées et anxieuses que les hommes. Les analyses de régression ne mettent pas en évidence d'association entre les taux de cotinine urinaire et les niveaux de stress, d'anxiété et d'humeur. **Discussion :** L'absence de corrélation significative entre les variations des états émotionnels et celles de la cotinine urinaire peut s'expliquer par un choix inadapté des variables, une durée d'étude ou une puissance insuffisante ou l'absence réelle de lien du fait de la modulation de la façon de fumer par du fumeur qui ne varie pas son absorption de nicotine malgré une modification du nombre de cigarettes fumées.

Mots-clés : Tabac, tabagisme, cotinine, émotions

Abstract: Introduction : Numerous studies have found a link between reported tobacco use and emotions, including anxiety, stress and mood. However, they do not measure the effective amount of biological markers of smoking. Is there an association between cotinine, the main metabolite of nicotine, and the emotional states of smokers, which could allow a more precise assessment of tobacco consumption according to emotional states? **Method :** We conducted a descriptive study at Villejuif hospital in order to evaluate the correlation between the urinary cotinine levels of smoking or vaping patients hospitalized in addictology and three visual analogue scales (VAS) daily measuring stress, anxiety and mood levels. The potential link between these variables was studied by different regression models. **Results :** 51 patients were included, mostly men hospitalized for alcohol or cannabis withdrawal. On average, women reported being more stressed and anxious than men. Regression analyses did not show any association between urinary cotinine levels and levels of stress, anxiety and mood. **Discussion :** The lack of significant correlation between variations in emotional states and those of urinary cotinine may be explained by an inappropriate choice of variables, insufficient study duration or power, or an absence of real link, due to a modulation of smoking by the smoker, which does not vary his absorption of nicotine despite a change in the number of cigarettes smoked.

Key-words : Tobacco, tobacco smoking, cotinine, emotions

1. INTRODUCTION

1.1. Les métabolites du tabac

La nicotine est l'alcaloïde majeur de la fumée du tabac (1). Les β carbolines (harmane, norharmane) sont des alcaloïdes mineurs qui ont une activité IMAO (2).

La nicotine et la cotinine sont des marqueurs biologiques spécifiques du tabac. La cotinine est le produit majoritaire de la métabolisation de la nicotine (3).

L'excrétion salivaire ou urinaire de nicotine dépend des variations de pH et sa demi-vie est courte. De ce fait, la cotinine est plus utilisée. Elle permet d'estimer la consommation des trois jours précédents. C'est un marqueur validé dans la mesure de l'exposition au tabac (4).

1.2. Tabagisme et états émotionnels

La consommation et la dépendance au tabac sont liées aux émotions ; notamment dans les situations d'anxiété, de dépression et de stress. Le tabac permettrait de maîtriser les émotions, d'augmenter les affects positifs en diminuant les affects négatifs (5). L'anhédonie, la sensibilité à l'anxiété et la tolérance à la détresse, processus de vulnérabilité transdiagnostiques, influent sur l'initiation, l'escalade, le maintien, l'arrêt et la rechute, amplifient les effets renforçateurs pour stimuler le tabagisme tout en étant exacerbés par le tabagisme (6). Le caractère mono ou bidirectionnel de ces associations est incertain (7,8). La sensibilité à l'anxiété induit des rechutes précoce, constitue un frein à l'arrêt et incite à fumer à visée d'ajustement (9). Le stress influe sur l'initiation du tabagisme, son maintien et sa rechute. L'utilisation de psychotropes est un mécanisme de coping face au stress (10). La fréquence du tabagisme augmente en cas de troubles psychiatriques (11). Ces troubles sont plus fréquents chez les patients tabagiques et le tabagisme est deux à trois fois plus fréquent chez les patients présentant des troubles psychiatriques (12). Ces patients ont une dépendance plus forte et plus de difficultés à l'arrêt.

Certains thymorégulateurs, inducteurs enzymatiques, provoquent une augmentation du métabolisme nicotinique (13). Les métaboliseurs rapides sont plus dépendants, ont un syndrome de sevrage plus marqué et requièrent des doses de substituts plus importantes. Ces éléments renforcent l'hypothèse d'un lien entre une augmentation de la consommation de tabac et la gestion émotionnelle. Cette augmentation pourrait donc entraîner une augmentation des taux de nicotine absorbée.

1.3. Dosage de la cotinine urinaire en hospitalisation

Lors des hospitalisations de sevrage, notamment en alcool, cannabis et opiacés, l'anxiété et les symptômes dépressifs peuvent être majorés (14) et ainsi modifier la consommation de tabac. Des dosages de cotinine urinaire sont réalisés chez les patients fumeurs hospitalisés en addictologie dans des centres spécialisés comme l'hôpital Paul Brousse de Villejuif (AP-HP). En pratique, il a parfois été constaté une variabilité du rapport cotinine/créatinine. L'usage d'une technique immunoenzymatique (Dosage DRI Cotinine (Thermoscientific)), dont le seuil de détection est de 500 ng/mL avec un coefficient de variation intra-essai de 5,5% et inter-essai de 7,6% (15), a permis de réduire les erreurs d'interprétation d'une méthode colorimétrique dont le seuil de positivité de 1250 ng/mL ne permet pas l'évaluation d'un tabagisme faible (16).

Ces variations sont-elles liées aux états émotionnels des patients, notamment l'anxiété, le stress et la thymie ? Nous postulons que certains fumeurs, lors d'états émotionnels négatifs, fument ou inhalent davantage la fumée, augmentant ainsi les valeurs des cotinines urinaires.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Type d'étude et inclusions

Il s'agit d'une étude descriptive longitudinale monocentrique, portant sur des données de soins de patients hospitalisés au sein de l'unité d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse. Un formulaire d'information et de non-opposition a été transmis à tous les patients directement ou par voie postale pour ceux qui n'avaient pas rendu le document avant leur sortie, et leur accord oral obtenu. Ils pouvaient se retirer de l'étude à tout moment. L'objectif principal est de comparer les taux de cotinine urinaire des patients hospitalisés à trois EVA mesurant quotidiennement le niveau de stress, d'anxiété et le moral. Le critère de jugement principal est la comparaison statistique de l'évolution des rapports cotinine/créatinine durant le séjour et de la variation des EVA. Les critères d'inclusion étaient d'être un patient fumeur hospitalisé en addictologie à l'hôpital Paul Brousse, quelle que soit la forme de tabac, ou utilisateur d'une vapoteuse. Les critères de non-inclusion étaient d'être non-fumeur ou non utilisateur d'une vapoteuse, le refus du patient, la non-compréhension de la langue française à l'oral et/ou à l'écrit et le fait de présenter des troubles du comportement rendant impossible la participation à l'étude. Le critère d'exclusion était de ne pas avoir au moins trois prélèvements urinaires de cotinine interprétables durant le séjour.

2.2. Déroulement de l'étude

Les inclusions se sont déroulées du 1er février au 12 avril 2019 et les données utilisées dataient du 1er février au 1er mai 2019 soit une durée totale de l'étude de cinquante-trois jours. Les patients inclus ont été suivis pendant tout leur séjour. Une mesure de leur état émotionnel a été réalisée quotidiennement dès J1 à l'aide de trois EVA sur papier, constituant une formalisation des questions posées habituellement aux patients. Elles comprenaient également le nombre de cigarettes fumées chaque jour ainsi que l'éventuelle prise d'une substitution nicotinique. Les patients ont en outre bénéficié de prélèvements de la cotininurie à J0 dans le bilan d'entrée puis deux fois par semaine, pendant l'ensemble de leur séjour. Ces prélèvements étaient préparés dans le poste de soin et portés le jour même au laboratoire de biochimie, traités sur place et non conservés. Les résultats apparaissaient sur les dossiers informatisés des patients via le logiciel Orbis.

Des données démographiques et médicales recueillies lors de l'entretien d'entrée habituel ont ensuite été utilisées dans cette étude. Une base de données sous Excel a été constituée pour le recueil anonymisé de ces données. L'identité des patients inclus a été codée à l'aide d'un code alphanumérique constitué des deux premières lettres du nom et de la première lettre du prénom.

2.3. Recueil et analyse des données

Les données ont été réunies sous Excel et le logiciel R version 4.3.1 a été utilisé pour les analyses statistiques. Les rapports cotinine/créatinine étant associés aux consommations des deux à trois derniers jours précédant le prélèvement, nous avons calculé les médianes et moyennes associées des EVA des états émotionnels sur les 3 jours précédant chaque dosage de cotinine pour l'analyse de régression. Plusieurs analyses ont été réalisées. La comparaison de la consommation moyenne de tabac ainsi que les moyennes des états émotionnels entre les hommes et les femmes a été réalisée via des tests de Student. L'impact des différents paramètres sur le rapport cotinine / créatinine médian a été évalué par l'intermédiaire de modèles linéaires univariés. Un modèle complet a ensuite été lancé et un algorithme de sélection automatique de variables significatives (sélection stepwise) a été lancé afin d'obtenir le modèle optimal en termes de critère BIC (Bayesian Inclusion Criterion). L'impact des différents paramètres sur le rapport cotinine / créatinine (moyenne sur trois jours) a été évalué par l'intermédiaire de modèles linéaires mixtes univariés, étant donné que ces mesures ont été effectuées de façon longitudinale (au cours du temps), ce qui viole le principe d'indépendance des données. Un modèle mixte complet a ensuite été lancé et un algorithme de sélection automatique de variables significatives (sélection stepwise) a été lancé afin d'obtenir le modèle optimal en termes de critère BIC (Bayesian Inclusion Criterion).

3. RESULTATS

3.1. Patients inclus

Le nombre de patients admis dans l'unité dans la période d'inclusion a été de 74, dont 64 ont été inclus. La prévalence du tabagisme parmi les 74 patients était de 94,6%. Après élaboration du case report form, 13 patients ont été exclus des analyses (figure 1).

L'âge moyen de l'échantillon était de 41,8 ans +/- 11,9 [21 ; 74] et l'âge médian de 39 ans. La durée moyenne d'hospitalisation était de 19,8 jours +/- 3,9 [10 ; 32] et la durée médiane de 20 jours. Un patient a été hospitalisé deux fois, seule la seconde hospitalisation a été retenue, la première ayant été trop courte (tableau 1).

3.2.1 Motif(s) d'hospitalisation

Parmi les 51 patients ; 22 étaient hospitalisés en vue d'un sevrage pour un seul produit/comportement (43,1 %), dont 5 avaient des antécédents de trouble de l'usage d'autres substances/comportements, et 29 pour plusieurs produits/comportements (56,9 %). 67% des patients étaient donc polyconsommateurs actuels ou passés.

3.2.2 Antécédents psychiatriques

Les antécédents de tentatives de suicide ont été retrouvés chez 25,5% des patients, dans plusieurs types de pathologies. A la fin de leur hospitalisation, 17 patients (33,3%) ont eu une autre pathologie diagnostiquée, dont une patiente qui n'avait pas de pathologie connue à l'entrée. Les troubles diagnostiqués étaient des troubles de personnalité (2 patients), des troubles bipolaires (5), des suspicions de TDAH (3), des états

dépressifs (3), une schizophrénie, un ESPT, un trouble anxieux et un trouble de régulation émotionnelle. La part finale de patients n'ayant aucune pathologie psychiatrique était de 9,8%.

3.2.3 Traitements

Deux patients n'avaient aucun traitement d'entrée (3,9%). Trois patients n'avaient aucun traitement à visée psychiatrique ou addictologique (5,9%). Pour 45 patients (88,8%), le traitement à l'entrée en hospitalisation comportait un ou plusieurs médicaments.

3.2.4 Consommation tabagique et substitution

En moyenne, les 45 consommateurs de cigarettes, quelle que soit la forme, fumaient quotidiennement 19,85 cigarettes [2 ; 60]. La moyenne pour les femmes était de 19,58 +/- 8,98 [2 ; 40] et celle pour les hommes de 20,02 +/- 13,5 [3 ; 60]. 23 patients (45,1%) n'ont eu aucune substitution introduite dont deux qui avaient exprimé un désir d'arrêt initial. 28 patients (54,9%) ont souhaité bénéficier d'une substitution nicotinique.

3.3. Etats émotionnels et cotinine

3.3.1 Substitution nicotinique

Les patients n'ayant pris un substitut nicotinique qu'un seul jour ont été comptabilisés parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'une substitution.

Vingt-et-un patients (41,2%) ont bénéficié d'une substitution pendant plusieurs jours au cours de leur séjour. 26 n'ont pas eu de substitution (51%) et pour 4 patients (7,84%), l'information n'a pas été retrouvée.

Une seule patiente n'a ni fumé ni utilisé de vapoteuse durant tout son séjour, elle faisait partie des trois patients dont les motifs d'hospitalisation comprenaient le sevrage tabagique.

Trois patients ont utilisé la vapoteuse seule, l'un des patients étant initialement utilisateur de la vapoteuse avec le cannabis et le deuxième ayant introduit la vapoteuse en substitution du tabac. Le troisième était dès l'admission utilisateur de la vapoteuse exclusivement. Deux des trois patients qui utilisaient la vapoteuse à l'entrée ont fumé des cigarettes au cours de l'hospitalisation.

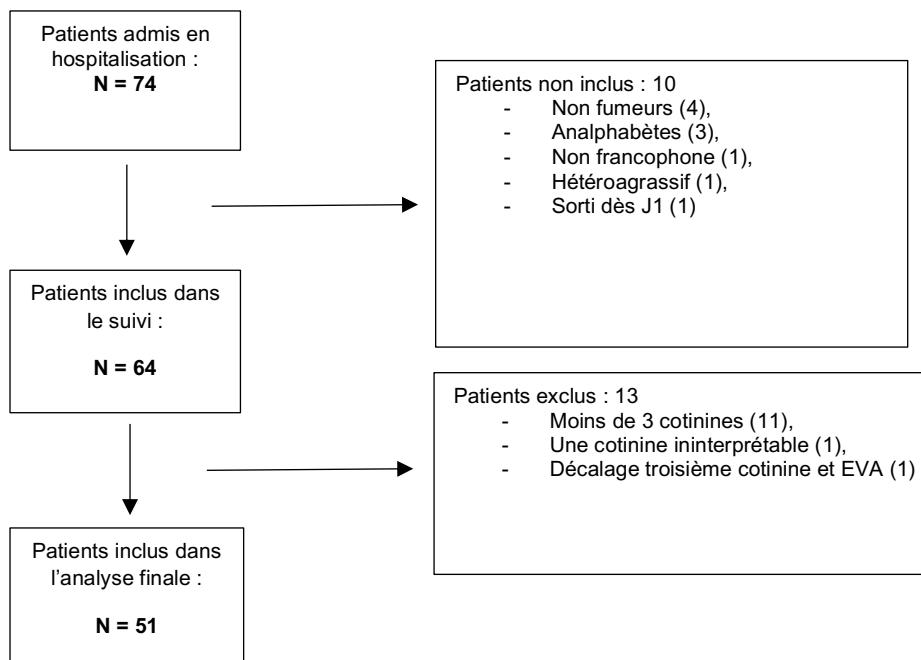
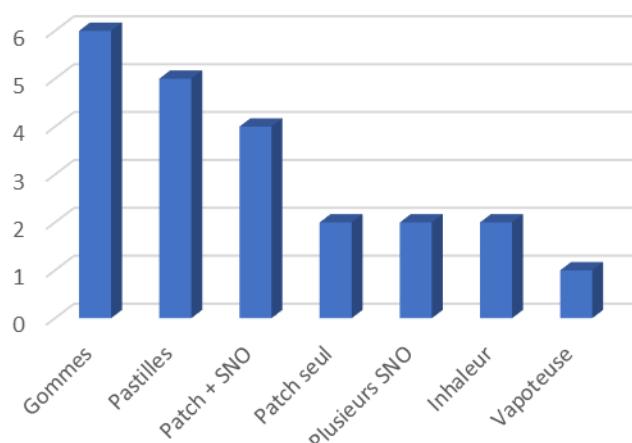


Figure 1. Diagramme de flux

3.2. Caractéristiques des participants

Sexe	Homme	62,74% (32)
	Femme	37,25% (19)
Motifs d'hospitalisation	Alcool	64,70% (33)
	Cannabis	39,21% (20)
	Benzodiazépines et apparentées	29,40% (15)
	Cocaine et crack	27,45% (14)
	Opiacés et opioïdes	9,80% (5)
	Tabac	5,88% (3)
	Jeu	3,92% (2)
Antécédents psychiatriques	Un	62,74% (32)
	Plusieurs	25,49% (13)
	Aucun	11,76% (6)
Types de pathologies psychiatriques	Troubles de l'humeur	58,82% (30)
	Troubles psychotiques	11,76% (6)
	Troubles anxieux	9,80% (5)
	Troubles du comportement alimentaire (TCA)	7,8% (4)
	Troubles de la personnalité	5,88% (3)
	Troubles du neurodéveloppement (TND)	3,92% (2)
Traitements d'entrée	Benzodiazépines et apparentées	45,09% (23)
	Anxiolytiques et hypnotiques non benzodiazépiniques	45,09% (23)
	Anti-dépresseurs	37,25% (19)
	Anti-psychotiques	21,56% (11)
	Addictolytiques	15,68% (8)
	Substitution aux opiacés	13,72% (7)
	Thymorégulateurs	11,76% (6)
	Opioides	7,84% (4)
	Psychostimulants	1,96% (1)
Traitements de sortie	Anxiolytiques et hypnotiques non benzodiazépiniques	45,09% (23)
	Addictolytiques	37,25% (19)
	Substitution nicotinique	21,56% (11)
	Anti-dépresseurs	15,68% (8)
	Anti-psychotiques	13,72% (7)
	Benzodiazépines et apparentées	11,76% (6)
	Substitution aux opioides	7,84% (4)
	Thymorégulateurs	1,96% (1)
	Psychostimulants	
Type de consommation nicotinique	Cigarette industrielle seule	47% (24)
	Cigarette industrielle + cannabis	31% (16)
	Cigarette roulée	6% (3)
	Vapoteuse seule	6% (3)
	Vapoteuse + cigarettes + cannabis	4% (2)
	Joint de cannabis	4% (2)
	Vapoteuse + cannabis	2% (1)
Projet de changement de la consommation	Aucun	41,17% (21)
	Arrêt du tabac	29,41% (15)
	Diminution	27,45% (14)
	Non défini	1,96% (1)
Substitution nicotinique introduite	Pastilles	15,68% (8)
	Gommes	11,76% (6)
	Patch et substitut nicotinique oral (SNO)	11,76% (6)
	Inhaler	7,84% (4)
	Patch seul	3,92% (2)
	2 SNO	1,96% (1)
	Vapoteuse	1,96% (1)

Tableau 1. Caractéristiques de l'échantillon

**Figure 2.** Substitution tabagique

Concernant les types de substitut nicotinique pris par les patients au cours de leur séjour, les gommes de nicotine occupent la première place (figure 2). Un patient a utilisé le patch puis un SNO à type de gommes.

3.2.2 Etats émotionnels et consommation de tabac

Les résultats présentés ci-dessous (tableau 2) évoquent une différence entre les hommes et les femmes au niveau du stress et de l'anxiété déclarés, mais pas au niveau de l'humeur ou de la consommation de tabac. La moyenne de la consommation de tabac quotidienne déclarée entre l'entrée et au cours du séjour a diminué de 19.85 à 13.87, soit environ 6 cigarettes.

		Population étudiée	IC 95%	p value
N =		51		
Sexe	Femmes	19 (37,2%)		
	Hommes	32 (62,8%)		
Age	Moyenne	41,8 +/- 11,9 [21 ; 74]		
	Femmes	38,3 +/- 10,7	[-12.14 ; 1.09]	0.1
	Hommes	43,8 +/- 12,2		
Consommation de tabac quotidienne à l'entrée	Moyenne	19,85 +/- 11,9 [2 ; 60]		
	Femmes	19,6 +/- 9	[-6.3408 ; 7.2001]	0.90
	Hommes	20,02 +/- 13,5		
Consommation de tabac quotidienne pendant le séjour	Moyenne	13,87 +/- 7,34 [0 ; 30,35]		
	Femmes	13,56 +/- 7,32	[-3.9942 ; 4.9806]	0.82
	Hommes	14,05 +/- 7,47		
Anxiété sur 10	Moyenne	4,13 +/- 1,91 [0 ; 8,05]		
	Femmes	4,77 +/- 1,48	[-2.0282 ; -0.0238]	0,04
	Hommes	3,75 +/- 2,06		
Stress sur 10	Moyenne	3,93 +/- 1,91 [0 ; 8,5]		
	Femmes	4,52 +/- 1,52	[-1.9517 ; 0.072]	0,07
	Hommes	3,58 +/- 2,05		
Humeur sur 10	Moyenne	5,9 +/- 1,83 [2,62 ; 10]		
	Femmes	5,79 +/- 1,91	[-0.929 ; 1.2718]	0,75
	Hommes	5,96 +/- 1,81		

Tableau 2. Consommation de tabac et états émotionnels moyens selon le sexe

3.4. Analyses de régression

3.4.1 Modèles linéaires classiques

Dans cette partie, le paramètre à expliquer est la médiane des rapports cotinine / créatinine calculée pour chaque patient (51 patients).

3.4.1.1 Modèle univarié

Paramètre	Estimation	Erreurs de l'estimation	pvalue
Âge	-3.602	1.777	0.048
Sexe – Homme vs Femme	+3.192	45.094	0.94
Polyconsommation	-1.892	45.096	0.97
Pathologie psychiatrique connue ou diagnostiquée	-39.84	73.10	0.59
Traitements psychiatriques	+147.20	78.32	0.066
Consommation quotidienne de tabac (cigarettes)	+9.331	2.523	<0.001
Substitution	-50.28	45.31	0.27
Durée d'hospitalisation (en jours)	-13.207	5.302	0.016
Médiane scores anxiété	-8.467	10.741	0.43
Médiane scores stress	-5.046	10.549	0.63
Médiane scores humeur	+10.49	11.07	0.35

Tableau 3. Analyse univariée du rapport cotinine/créatinine médian

En modèle univarié, on retrouve trois paramètres qui ont un impact significatif sur le niveau médian du rapport cotinine / créatinine des 51 patients : l'âge avec un impact négatif, la consommation quotidienne de cigarettes avec un impact positif et la durée d'hospitalisation avec un impact négatif.

3.4.1.2 Modèle multivarié

Paramètre	Estimation	Erreurs de l'estimation	pvalue
Âge	-1.068	1.957	0.59
Sexe – Homme vs Femme	-3.281	52.867	0.95
Polyconsommation	+14.147	46.99	0.77
Pathologie psychiatrique connue ou diagnostiquée	-31.694	79.617	0.69
Traitements psychiatriques	+126.733	94.064	0.19
Consommation quotidienne de tabac (cigarettes)	+7.973	3.105	0.015
Substitution	-16.656	46.66	0.72
Durée d'hospitalisation (en jours)	-11.200	5.570	0.052
Médiane scores anxiété	-9.784	21.731	0.66
Médiane scores stress	-6.721	20.641	0.75
Médiane scores humeur	+2.396	15.301	0.88

Tableau 4. Modèle multivarié complet du rapport cotinine/créatinine médian

Quand on étudie les paramètres simultanément, on ne trouve qu'un seul paramètre significativement lié au rapport cotinine / créatinine : la consommation quotidienne de cigarettes avec un impact positif. Le modèle complet possède un R² de 0.42. Ainsi, 42% de la variabilité du rapport est expliquée avec ces paramètres, ce qui est peu.

3.4.1.3 Modèle multivarié optimal

Paramètre	Estimation	Erreurs de l'estimation	pvalue
Traitements psychiatriques	+134.962	121.911	0.085
Consommation quotidienne de tabac (cigarettes)	+8.680	2.338	<0.001
Durée d'hospitalisation (en jours)	-11.260	4.705	0.021
Médiane scores anxiété	-15.569	9.179	0.10

Tableau 5. Modèle multivarié optimal du rapport cotinine/créatinine médian

Un algorithme de sélection automatique de variable a identifié parmi tous les modèles multivariés possible ce modèle avec quatre paramètres dont deux sont significativement liés au rapport : la consommation quotidienne de cigarettes avec un impact positif et la durée d'hospitalisation avec un impact négatif. Ce modèle optimal possède un R² de 0.41. Ainsi, 41% de la variabilité du rapport est expliquée avec ces paramètres.

3.4.2 Modèles linéaires mixtes

Dans cette partie, le paramètre à expliquer est la moyenne sur trois jours du rapport de cotinine / créatine de chaque patient. Les valeurs n'étant pas indépendantes entre elles pour chaque patient, cela nécessite d'utiliser

des modèles mixtes. L'étude se focalise sur les six premières visites (trop peu de patients concernés par une 7ème visite ou plus).

3.4.2.1 Modèles univariés

Paramètre	Effet du paramètre		Effet de l'interaction avec le temps	
	Estimation	pvalue	Estimation	pvalue
Âge	-3.71	0.12	+0.13	0.80
Sexe – Homme vs Femme	-66.94	0.26	+29.98	0.03
Polyconsommation	-37.32	0.53	+17.16	0.22
Pathologie psychiatrique connue ou diagnostiquée	-47.76	0.62	+8.48	0.70
Traitements psychiatriques	+141.37	0.18	+0.36	0.99
Consommation quotidienne de tabac (cigarettes)	+9.71	0.01	-0.06	0.94
Substitution	-66.58	0.23	+13.23	0.27
Durée d'hospitalisation (en jours)	-11.56	0.13	+0.35	0.86
Score (/10) d'anxiété (moyenne sur 3 jours)	-5.10	0.63	-0.18	0.95
Score (/10) de stress (moyenne sur 3 jours)	+8.40	0.42	-2.56	0.37
Score (/10) d'humeur (moyenne sur 3 jours)	+2.37	0.85	+0.43	0.90

Tableau 6. Analyse univariée de l'évolution au cours du temps du rapport cotinine/créatinine moyen

En considérant individuellement chaque paramètre, seul le sexe a un impact sur l'évolution au cours du temps du rapport cotinine / créatinine avec une évolution croissante chez les hommes tandis que c'est le contraire chez les femmes (figure 3). Cependant, les niveaux sont similaires entre les hommes et les femmes au niveau global.

Evolution du rapport cotinine/créatinine par sexe
pvalue sexe=0.26 - pvalue interaction=0.03

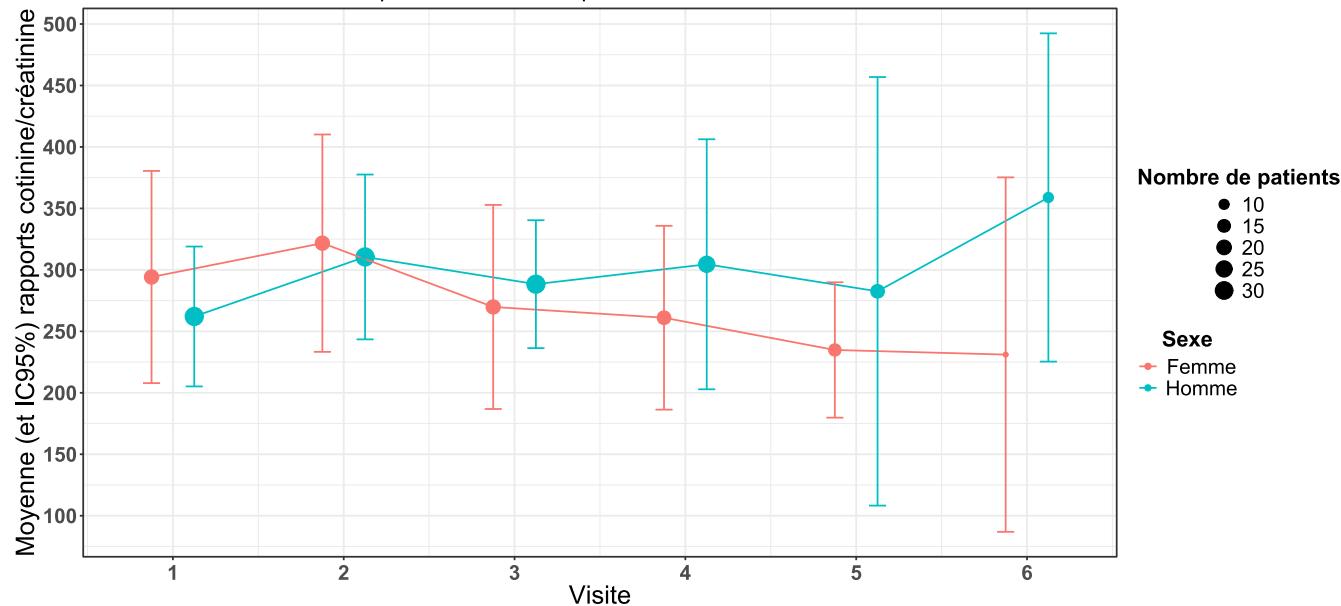


Figure 3. Evolution du rapport cotinine/créatinine par sexe

La consommation quotidienne de tabac a une influence sur le niveau global du rapport (surtout si moins de 10 cigarettes par jour sont fumées), avec un effet positif, mais pas sur l'évolution au cours du temps (figure 4).

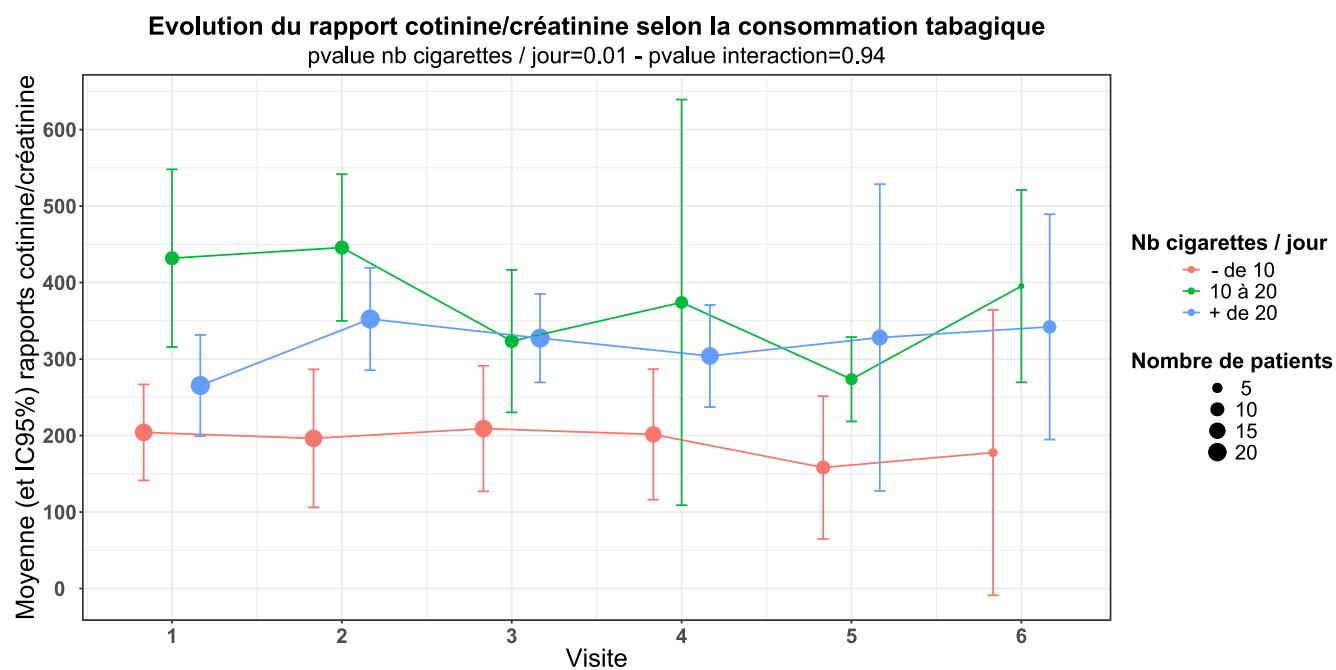


Figure 4. Evolution du rapport cotinine/créatinine selon la consommation tabagique

2.5 Modèle multivarié

Paramètre	Effet du paramètre		Effet de l'interaction avec le temps	
	Estimation	pvalue	Estimation	pvalue
Âge	-1.72	0.49	+0.50	0.39
Sexe – Homme vs Femme	-66.32	0.29	+35.71	0.01
Polyconsommation	-3.51	0.95	+2.46	0.87
Pathologie psychiatrique connue ou diagnostiquée	-111.98	0.26	+34.29	0.18
TraITEMENT psychiatriQUE	+113.01	0.34	+9.44	0.74
Consommation quotidienne de tabac (cigarettes)	+4.97	0.19	+1.35	0.18
Substitution	-46.26	0.44	+23.47	0.12
Durée d'hospitalisation (en jours)	-9.56	0.19	-0.03	0.99
Score (/10) d'anxiété (moyenne sur 3 jours)	-13.00	0.55	+1.28	0.84
Score (/10) de stress (moyenne sur 3 jours)	+25.69	0.20	-7.46	0.21
Score (/10) d'humeur (moyenne sur 3 jours)	+17.04	0.23	-5.58	0.19

Tableau 7. Modèle mixte multivarié complet de l'évolution au cours du temps du rapport cotinine/créatinine moyen

Ici, seul le sexe a encore un impact sur l'évolution au cours du temps du rapport cotinine / créatinine quand on considère tous les paramètres simultanément.

Ce modèle complet possède un R² de 0.56. Ainsi, 56% de la variabilité du rapport est expliquée avec ces paramètres. En utilisant l'algorithme de sélection de variable, ce modèle est désigné comme étant le modèle optimal.

4. DISCUSSION

4.1. Sevrage tabagique en hospitalisation

Le sevrage tabagique était minoritaire dans les motifs d'hospitalisation, malgré une proportion majoritaire de fumeurs actifs. Une majorité des patients exprimaient en début d'hospitalisation un désir de changement de leur consommation. Cependant, la proportion à effectivement suivre un traitement de substitution nicotinique est moindre. Parmi ceux ayant bénéficié d'une substitution, une seule patiente est parvenue à ne pas fumer durant l'ensemble du séjour. La quantité déclarée de cigarettes fumées pendant le séjour n'augmentait cependant pas en comparaison de la moyenne à l'entrée.

4.2. Consommation déclarée de tabac et états émotionnels

Sur le plan déclaratif, les émotions sont reliées au tabagisme. Dans l'étude FOCUS, l'anxiété et le stress sont cités comme les premiers facteurs précipitant la rechute après le craving. La peur d'une augmentation du stress constituait la première barrière à l'arrêt (17). Une corrélation significative est retrouvée entre la Réduction du Stress comme Motif de Consommation de Tabac (RSMCT) et le nombre de cigarettes fumées par jour, le test de Fagerström, le HAD-A et D ainsi que le sexe, les femmes étant plus nombreuses que les hommes à estimer fumer du fait du stress (18). Dans notre étude, les femmes estimaient par les EVA être davantage stressées et anxieuses comparativement aux hommes.

Une étude portant sur 368 675 patients a montré que les scores de stress, de dépression et la consommation de psychotropes/sédatifs sont plus élevés chez les fumeurs et les suicides plus fréquents, ce qui est en partie expliqué par la dépression (19). Les personnes dépressives sont plus susceptibles de fumer, de fumer davantage et les antécédents de dépression sont un facteur prédictif de rechute (20,21). Parmi les effets secondaires du sevrage, les troubles anxiodépressifs font partie des symptômes les plus fréquents, l'accroissement de l'anxiété fait partie des critères du syndrome de sevrage tabagique (22). Des troubles dépressifs surviennent plus fréquemment dans les premiers mois de sevrage en cas d'antécédents de dépression mais les symptômes s'amélioreraient après six mois (23). Le stress diminue également avec l'augmentation de la durée de l'abstinence (24). Il est possible que ces relations soient liées à des facteurs de risque communs, notamment génétiques.

Les femmes enceintes qui ont signalé une dépression et/ou une anxiété étaient plus susceptibles de fumer avant et pendant la grossesse et moins susceptibles d'arrêter pendant la période prénatale (25).

Les effets à l'origine du renforcement positif sont le plaisir, la détente, la stimulation intellectuelle ou les effets thymorégulateurs. Les mécanismes de ces relations entre tabagisme et émotions sont incertains, notamment sur les effets directs de la nicotine (26). Le renforcement de la consommation peut être lié à un rôle de la nicotine par la libération des différents neurotransmetteurs ou de la production du Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) qui agirait positivement sur le stress, l'irritabilité et la tension liés au sevrage, ou aux effets IMAO des β carbolines de la fumée, perturbant le système sérotoninergique (27). Les concentrations plasmatiques de BDNF sont corrélées à la consommation quotidienne de cigarettes et au nombre de paquets-années chez les patients dépressifs (28).

La nicotine atteignant le cerveau en moins de 20 secondes après chaque bouffée, le fumeur expérimente des micro-sevrages quotidiens, pouvant expliquer les effets paradoxalement anxiogènes du tabagisme (29). L'exposition au tabac est sous-estimée dans les études fondées sur l'auto-déclaration, comparativement aux études mesurant la cotinine (30). Le nombre de cigarettes fumées rapporté n'est pas lié à la quantité des marqueurs biologiques (31). Ces différences peuvent être liées aux pressions ressenties, favorisant la sous-déclaration, ainsi qu'à la quantité de produits absorbés qui varie selon la manière de fumer (32). Cela explique le choix d'utiliser la cotinine dans notre étude, du fait qu'elle pourrait permettre une évaluation plus précise.

4.3. Cotinine urinaire et états émotionnels

Malgré ces données déclaratives, l'évaluation de l'exposition au tabac par la mesure de la cotinine urinaire dans notre étude ne met pas en évidence de corrélation significative entre les variations de ces trois états émotionnels et celles des rapports cotinine/créatinine urinaire.

Pour expliquer cela, il est tout d'abord possible que les critères d'évaluation choisis n'étaient pas les plus pertinents, soit pour le choix des EVA soit pour celui de la cotinine.

L'EVA, initialement outil d'évaluation de la douleur (33), est utilisée pour d'autres mesures telles que le stress au travail, la dépression, la peur ou les répercussions de pathologies chroniques (34). Le State and Trait Anxiety Index (STAI) est considéré dans les pays anglo-saxons comme le gold-standard pour l'évaluation de l'anxiété de l'adulte. Plusieurs études ont montré que l'EVA était corrélée avec le STAI (35). Des études montrent une stabilité des EVA dans le temps avec une fiabilité suffisante dans l'évaluation du stress au travail (36,37).

Nous avons choisi les EVA comme outils d'évaluation car elles sont simples d'utilisation et rapides pour les

patients, notamment pour une surveillance quotidienne (38). Il était nécessaire de choisir une évaluation aboutissant à une variable quantitative permettant une comparaison de données chiffrées. Néanmoins, il est possible que les EVA ne soient pas adaptées pour mesurer les états émotionnels des patients hospitalisés en addictologie, présentant des comorbidités psychiatriques et subissant les effets d'un syndrome de sevrage. Des erreurs dans le remplissage des EVA ainsi que des données manquantes sont également survenues, rendant l'interprétation moins fiable.

Une évaluation par l'échelle HAD est plus fréquemment utilisée dans les centres de tabacologie, suivie du questionnaire de Beck et d'une « mini-interview structurée » (DSM IV) en cas de positivité (39). L'utilisation de l'échelle HAD a été envisagée lors de la conception de cette étude, cependant elle a été considérée comme plus fastidieuse à remplir quotidiennement pour les patients notamment lors d'une période de sevrage. Les difficultés de remplissage des EVA ont conforté cette opinion.

En outre, des facteurs confondants non pris en compte ont pu modifier la valeur des EVA et le nombre de cigarettes fumées comme la consommation de stimulants tels que le café ou la pratique d'ateliers d'activité physique durant le séjour. Cette dernière est en effet associée à une augmentation de l'abstinence en tabac chez les personnes avec une sensibilité à l'anxiété forte et elle présente une efficacité sur les symptômes dépressifs et anxieux (40,41).

La cotinine peut également être discutée en tant que biomarqueur. Le choix de la cotinine a été motivé par plusieurs éléments. Sa concentration dépend moins du pH car c'est une base plus faible. La cotinine plasmatique est un bon indicateur du niveau d'intoxication tabagique et son taux est corrélé à la quantité de nicotine absorbée (42,43). La cotinine urinaire peut remplacer la cotinine sérique en établissant le rapport cotinine urinaire (en $\mu\text{mol/L}$) sur créatinine urinaire (en mmol/L), afin de pallier les variations de diurèse.

Le fait qu'elle soit corrélée aux consommations des deux à trois derniers jours en fait néanmoins une moyenne et non un marqueur quotidien, ne permettant pas une mesure en temps réel journalier de la consommation. Le monoxyde de carbone (CO) est un marqueur biologique non spécifique (16). Il est régulièrement utilisé en consultation de tabacologie et aurait pu être choisi dans notre étude. Sa demi-vie est de 2 à 5 heures, ce qui en fait un marqueur de la consommation des heures précédentes mais non de la journée entière, le rendant moins fiable que la cotinine. La cotinine salivaire aurait pu être privilégiée puisqu'elle permet également d'évaluer les apports nicotiniques de façon quotidienne avec une bonne corrélation (44).

Par ailleurs, elle a été prélevée tous les trois jours dans l'unité, ce qui rend le nombre de mesures sur l'ensemble du séjour peu important. Cela diminue ainsi la puissance statistique des mesures. Le fait de retirer une seule cotinine des analyses modifiait le modèle de régression. Le nombre insuffisant de mesures de la cotininurie peut également être lié à la durée des séjours qui n'ont pas excédé trois semaines dans la majorité des cas. Une étude sur une plus longue durée pourrait peut-être permettre une meilleure évaluation statistique avec davantage de mesures de la cotininurie.

Enfin, il est possible qu'il n'y ait réellement pas de lien entre la quantité de nicotine absorbée et les états émotionnels. La dépendance tabagique est complexe, la satisfaction apportée par la cigarette n'est pas seulement liée à ses effets psychoactifs mais également au caractère répétitif du geste, l'action de fumer s'inscrivant en effet dans un répertoire comportemental ritualisé qui canalise les tensions internes du sujet. L'augmentation déclarative du nombre de cigarettes fumées en cas d'anxiété ou de stress pourrait être liée à un aspect anxiolytique du comportement tabagique, par le rituel et le geste, sans que cela ne se traduise par une augmentation des quantités de nicotine absorbées.

En effet, le fumeur module sa façon de fumer (intensité, durée et nombre de bouffées, profondeur d'inhalation, degré de dilution de la fumée avec l'air inspiré) au niveau de nicotinémie qu'il cherche à obtenir. Il va donc opérer un phénomène de « titration » sur la cigarette. Il est de ce fait difficile de prédire la dose de nicotine absorbée mais un fumeur obtiendrait en moyenne 1 mg à 1,5 mg de nicotine par cigarette (45).

Une précédente étude semble conforter ces résultats. Sur un échantillon de 1026 fumeurs, les personnes qui avaient un trouble anxieux et/ou dépressif actuel fumaient davantage de cigarettes journalières mais leurs taux de cotinine plasmatique étaient plus faibles que pour les fumeurs qui avaient un trouble ancien ou n'en avaient jamais eu (46). Les auteurs expliquent les résultats par une manière différente de fumer ou un métabolisme de la cotinine plus rapide chez les personnes atteintes de troubles affectifs.

Les nombreux travaux mettant en exergue un lien entre l'anxiété, le stress, la dépression et le comportement

tabagique invitent à poursuivre l'élaboration de protocoles d'étude évaluant ce lien par d'autres marqueurs validés du tabagisme.

5. Conclusion

Notre travail réalisé chez des patients fumeurs, hospitalisés en unité spécialisée d'addictologie pour arrêt de divers produits et/ou comportements, ne retrouve pas de lien entre les états émotionnels des patients, l'anxiété, le stress et l'humeur, mesurés par des EVA quotidiennes, et la quantité de nicotine absorbée, mesurée par les taux de cotinine urinaire.

Un lien statistique n'a pas été mis en évidence malgré une littérature abondante qui évoque le lien entre ces émotions et la consommation déclarée de tabac. La question se pose du choix des marqueurs du tabagisme, du nombre de mesures de la cotininurie nécessaire ou de l'existence d'un lien réel entre ces variables.

Les mécanismes physiopathologiques du lien entre tabagisme et états émotionnels sont en effet mal connus, notamment l'effet propre de la nicotine. L'augmentation déclarée du tabagisme lors d'états émotionnels négatifs peut ne pas se traduire par une augmentation de la nicotine absorbée mais résulter d'un soulagement de la tension interne par le comportement gestuel ritualisé caractéristique de la dépendance psychocomportementale. D'autres études d'une durée et d'une puissance plus importantes sont nécessaires afin de préciser l'existence ou l'absence de lien entre les états émotionnels et les marqueurs biologiques du tabagisme.

Sources de financements : Ce travail n'a pas fait l'objet de financements.

Remerciements : Nous tenons à remercier l'équipe du service d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse de Villejuif.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Absence de liens d'intérêt en rapport avec cette étude.

6. REFERENCES

1. Le Houezec J. Pharmacologie de la nicotine et dépendance au tabac. Rev Med Suisse;1,2003.
2. Perriot J, Underner M, Peiffer G, et al. Le sevrage tabagique des « fumeurs difficiles ». Revue des Maladies Respiratoires. 2012;29(4):448-61.
3. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. Pharmacol Rev. 2005;57(1):79-115.
4. E. Thomas C, Wang R, Adams-Haduch J. Urinary Cotinine Is as Good a Biomarker as Serum Cotinine for Cigarette Smoking Exposure and Lung Cancer Risk Prediction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020 Jan;29(1):127-32.
5. Pietri M, Bonnet A. Alexithymie, intensité émotionnelle et symptomatologie anxieuse/dépressive : dimensions explicatives du tabagisme. Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique. 2017;175(2):146-152.
6. Leventhal AM, Zvolensky MJ. Anxiety, depression, and cigarette smoking: a transdiagnostic vulnerability framework to understanding emotion-smoking comorbidity. Psychol Bull. 2015;141(1):176-212.
7. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. Nicotine Tob Res. 2017;19(1):3-13.
8. Edwards A.C, Kendler K.S. A twin study of depression and nicotine dependence: shared liability or causal relationship? J Affect Disord. 2012 Dec 15;142(1-3):90.
9. Gonzalez A, Zvolensky M. J, Vujanovic, A. A, et al. An evaluation of anxiety sensitivity, emotional dysregulation, and negative affectivity among daily cigarette smokers: Relation to smoking motives and barriers to quitting. Journal of psychiatric research. 2008 ;43(2):138-47.
10. Thurin JM. Mécanismes d'ajustement au stress. EMC Psychiatrie 37-400 – C-20. 2008.
11. Lasser K, Wesley BJ, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population based prevalence study. JAMA. 2000;284: 2606-10.
12. Dervaux A, Laquelle X. Tabagisme et comorbidités psychiatriques. La Presse Médicale. 2016 Dec;45(12):1133-40.
13. Williams JM, Gandhi KK, Lu S-E, et al. Nicotine intake and smoking topography in smokers with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012; 14: 618-627.
14. Brousse, G., Charpeaud, T., Goutain, E., et al. Troubles du comportement liés aux différents types de sevrage rencontrés aux urgences ou à l'UHCD. Journées scientifiques de la SFMU. 2012.
15. ThermoScientific. (page consultée le 9 février 2021). Dosage DRI® Cotinine. [en ligne]

-
16. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Arts/CDD/Package-Inserts/0228-DRI-Cotinine-Assay-FR.pdf>
16. Laramedy C, Diviné C, Asnafi-Farhang S et al. Intérêt des différents marqueurs biologiques dans l'évaluation du tabagisme. *Pathologie Biologie*. 2004;52(3):164–72.
17. Aubin HJ, Peiffer G, Stoebner-Delbarre A, et al. The French Observational Cohort of Usual Smokers (FOCUS) cohort: French smokers perceptions and attitudes towards smoking cessation. *BMC Public Health*. 2010;10:100.
18. Dupont P, Reynaud M, Aubin H. J. Stress and smoking in treatment-seeking smokers. *Rev Med Liege*. 2012 Apr;67(4):195-201.
19. Dupont P, Thomas-Jean F, Pannier B et al. Association entre tabagisme et état psychologique : impact de la consommation de tabac sur les suicides : la cohorte IPC. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016 Sep;64(Supplement 4):S219.
20. Jabri H, Mahboub F.Z, Elkhattabi W, et al. Analyse des facteurs prédictifs de rechute chez les fumeurs sevrés. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018 Jan;35(Supplement):A165-66.
21. Mathew A. R, Hogarth L, Leventhal A. M, et al. Cigarette smoking and depression comorbidity: systematic review and proposed theoretical model. *Addiction*. 2017;112(3): 401-12.
22. Khazaal Y, Cornuz J, Zullino D. Les troubles anxieux sont-ils associés à un tabagisme particulier? *Stress-anxiété et tabagisme. Santé mentale au Québec*. 2004;29(1):73-80.
23. Secades-Villa R, González-Roz A, García-Pérez Á, Becoña E. Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Dec;12(12).
24. Cohen, S, Lichtenstein E. Perceived stress, quitting smoking, and smoking relapse. *Health Psychology*. 1990;9(4):466-78.
25. Tong VT, Farr SL, Bombard J et al. Smoking Before and During Pregnancy Among Women Reporting Depression or Anxiety. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):562-70.
26. Waters AJ, Sutton SR. Direct and indirect effects of nicotine/smoking on cognition in humans. *Addict Behav*. 2000;25(1):29-43.
27. Guichenez P, Perriot J, Quantin X et al. Troubles anxieux et dépressifs dans l'aide à l'arrêt du tabagisme. *Lettre du pneumologue*. 2006;9(5):200-206.
28. Colle R, Trabado S, Rotenberg S et al. Tobacco use is associated with increased plasma BDNF levels in depressed patients. *Psychiatry research*. 2016;246:370-72.
29. Khazaal Y, Cornuz J, Zullino D. Les troubles anxieux sont-ils associés à un tabagisme particulier? *Stress-anxiété et tabagisme. Santé mentale au Québec*. 2004;29(1):73-80.
30. Connor Gorber S, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, et al. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(1):12-24.
31. Zhang Y, Florath I, Kai-Uwe Saum, et al. Self-reported smoking, serum cotinine, and blood DNA methylation. *Environmental Research*. 2016 April;146:395-403.
32. Rebagliato M. Validation of self reported smoking. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(3):163-64.
33. Robert B. Mesure de l'anxiété préopératoire par l'échelle visuelle analogique. Mémoire de sciences infirmières. Université de Poitiers;2017,42 p.
34. Weiner L, Garcia-Krafes E, Garcia S, et al. IDEM-dépression: caractéristiques et évaluation d'un groupe ouvert combinant psycho-éducation et thérapie cognitivo-comportementale. *L'Encéphale*. 2018;44(2):141-47.
35. Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Annequin D. L'anxiété préopératoire : manifestations cliniques, évaluation et prévention. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, Elsevier Masson. 2010;168(8):588-92.
36. Lesage F. X, Chamoux, A, Berjot S. Stabilité de l'échelle visuelle analogique dans l'évaluation du stress. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2009;70(6):619-22.
37. Lesage F.X, Bernard B. Evaluation du stress par échelle visuelle analogique dans le cadre de la médecine du travail. Thèse de doctorat en psychologie. Université de Reims;2012,265 p.
38. Lesage F. X, Chamoux A. Utilisation de l'échelle visuelle analogique (EVA) dans l'évaluation du stress au travail: limites et perspectives. *Revue de la littérature. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2008;69(5-6):667-71.
39. Guichenez P, Perriot J, Dupont P et al. La conduite du sevrage tabagique. *Sang thrombose vaisseaux*. 2006;18(3):136-48.
40. Smits JA, Zvolensky MJ, Davis ML, et al. The Efficacy of Vigorous-Intensity Exercise as an Aid to Smoking Cessation in Adults With High Anxiety Sensitivity: A Randomized Controlled Trial. *Psychosom Med*. 2016;78(3):354-364.
41. De Matos, M.G, Calmeiro L, Da Fonseca D. Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression. *La presse médicale*. 2009;38(5):734-39.
42. Benowitz NL, Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin*

-
- Pharmacol Ther. 1994;56(5):483-93.
43. Rosa M, Pacifici R, Altieri I et al. How the steady-state cotinine concentration in cigarette smokers is directly related to nicotine intake. Clin Pharmacol Ther. 1992;52(3):324-29.
44. Gourlain H, Galliot-Guilley M. Quels sont les marqueurs du tabagisme ?. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2005;34:154-170.
45. Benowitz NL, Jacob P 3rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. Clin Pharmacol Ther. 1984;35(4):499-504.
46. Bot M, Vink J, Milaneschi Y, et al. Plasma cotinine levels in cigarette smokers: impact of mental health and other correlates. European addiction research. 2014;20(4):183-91.