

• Une étude démontre l'efficacité de la cytisine pour l'arrêt du tabac.

West R et al. *N Engl J Med* 2011;365:1193-200. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102035>

La cytisine est la molécule naturelle (issue du cytise, un arbre ornemental) qui est à l'origine du développement de la varénioline. Elle est utilisée dans les pays de l'Est depuis plus de 40 ans (Tabex®), et a l'avantage d'être peu onéreuse, ce qui est un atout pour son utilisation dans les pays en développement où les traitements courants sont inaccessibles pour la plupart des fumeurs (en Inde un traitement par substituts nicotiques coûte environ \$150 alors qu'un paquet de cigarettes coûte \$1,10 et les bidis \$0,05). Cette étude vient combler un manque car il n'existait pas d'essai clinique réalisé selon les standards actuels démontrant son efficacité et sa tolérance. Elle a été réalisée en Pologne, où ce traitement existe depuis longtemps, chez 740 fumeurs qui ont reçu de la cytisine (n=370) ou un placebo (n=370) pendant 25 jours, puis ont été suivis pendant un an. Elle a été réalisée avec un suivi minimal (4 visites maximum en 12 mois + contacts téléphoniques) afin de refléter une utilisation courante. Le critère d'évaluation principal était l'abstinence soutenue à 12 mois après l'arrêt du traitement (l'abstinence étant définie comme avoir fumé moins de 5 cigarettes au cours des 6 derniers mois, aucune cigarette la dernière semaine, et avoir un CO <10 ppm). Les taux d'abstinence soutenue à 12 mois ont été de 8,4% (31/370) dans le groupe cytisine et 2,4% (9/370) dans le groupe placebo (différence de 6,0 points, IC 95% 2,7-9,2 ; p=0,001). La prévalence ponctuelle à 12 mois (pas fumé au cours des 7 derniers jours et CO < 10 ppm) était de 13,2% (49/370) dans le groupe cytisine et 7,3% (27/370) dans le groupe placebo (différence de 5,9 points, IC 95% 1,6-10,3 ; p=0,01). Compte tenu du faible effectif, seuls les effets indésirables fréquents ont pu être testés. L'analyse montre que seuls les effets indésirables gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, sécheresse de la bouche) ont été significativement plus fréquents dans le groupe cytisine (13,8% ou 51/370) que dans le groupe placebo (8,1% ou 30/370 ; différence de 5,7 points, IC 95% 1,2-10,2 ; p=0,02). Il n'y a pas eu de différence significative pour les autres effets indésirables (maux de tête, vertiges, somnolence, problèmes de peau).

• Décider de sa date d'arrêt, ou ne pas décider, telle est la question !

Hughes JR et al. *Addict Behav.* 2011 Dec;36(12):1288-1291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872998>

Hughes JR & Callas PW. *Nicotine Tob Res.* 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908460>

Hughes JR et al. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Sep 1;111(1-2):105-13.

article en libre accès : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930079/?tool=pubmed>

Mais la réponse n'est pas si simple ! En effet, l'an dernier (Lettre de la SFT n°13, juillet 2010), John Hughes et collaborateurs publiaient un article montrant que les fumeurs arrêtant graduellement avaient tendance à différer leur arrêt et qu'ils n'avaient pas plus de chances de succès que des fumeurs arrêtant brutalement. Dans une autre analyse de la même étude (Hughes & Callas, 2011) ils confirment que le fait de retarder sa date d'arrêt au cours d'une tentative d'aide à l'arrêt est associé à un moindre succès que le fait de déterminer à l'avance sa date d'arrêt. Et pourtant dans une étude plus récente (Hughes et al. 2011), comparant plusieurs essais cliniques testant la varénioline contre placebo, John Hughes montre qu'il n'y a en fait pas de différence d'efficacité entre le fait de décider d'arrêter après 8 jours de traitement (critère utilisé dans les différents essais cliniques de la varénioline), ou d'avoir la possibilité de décider librement de sa date d'arrêt entre la 2ème et la 5ème semaine de traitement. Dans cette étude à date flexible, 58% des participants (56% varénioline, 65% placebo) ont planifié leur date d'arrêt au moins 1 jour à l'avance, et 42% (44% varénioline, 35% placebo) ont arrêté spontanément sans fixer de date à l'avance. Les chances de succès (OR=4,4 ; IC 95% 2,6-7,5) ont été identiques à celles observées dans les 9

autres études, et représentait le 4ème meilleur OR sur les 10 études. Le taux de succès dans le groupe placebo était comparable à ceux observés dans les 9 autres études. Enfin, aucune différence n'a été observée en termes d'événements indésirables (les 2 principaux critères d'inclusion étant de fumer au moins 10 cpj et de n'avoir pas eu récemment de troubles psychiatriques sévères ou instables). Il est donc difficile de trancher la question, et il convient sans doute de demander l'avis du fumeur et de choisir ensemble ce qui paraît le mieux adapté.

- **Comparaison des tentatives d'arrêt et de l'utilisation des diverses aides à l'arrêt dans 15 pays.**

Borland R et al. . *Addiction*. 2011 Aug 28. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03636.x. [Epub ahead of print]
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2011.03636.x/abstract>

Ces données issues de l'étude internationale ITC, ont été recueillies en 2007 dans 15 pays (Allemagne, Australie, Canada, Chine, Corée du Sud, France, Irlande, Malaisie, Mexico, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Royaume-Uni, Thaïlande, Uruguay et USA). Les cohortes de fumeurs (pas de non fumeurs) sont suivies et les participants sont interrogés en face à face, par téléphone ou par internet. Le nombre de tentatives d'arrêt au cours de l'année, rapporté par les participants, varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de <20% (Allemagne, Chine) à près de 50% (Thaïlande), la France se situant à environ 23%. De même, la proportion de fumeurs ayant vu un professionnel de santé au cours de l'année varie considérablement, allant de <20% (Malaisie) à plus de 70% (Allemagne, Australie, Canada, USA), la France se situant à près de 60%. Par contre le nombre de fumeurs ayant reçu un conseil d'arrêt au cours de cette visite est bien sûr encore plus faible, allant de <10% aux Pays-Bas à plus de 50% aux USA (France 16%). L'utilisation de médicaments d'aide à l'arrêt est aussi très hétérogène, allant de <20% dans la majorité des pays à environ 40% (Australie, Canada, RU, USA), pour cette variable aucune donnée n'a été collectée en France (mais on peut se référer aux données tabac de l'OFDT qui montrent que 2007 est l'année où les médicaments d'aide à l'arrêt ont été au plus haut historiquement, c'est l'année de l'arrivée de la varénicline en février). En dehors des pays anglo-saxons (6% à 12%), l'utilisation de lignes téléphoniques d'arrêt est <4% parmi les fumeurs ayant fait une tentative dans l'année. Il en va de même pour la consultation d'un spécialiste (tabacologue), le maximum étant de 15% au Royaume-Uni, la France se situant à environ 8%. Des progrès sont nécessaires, en particulier en France, où nous avons pourtant un réseau important de tabacologues. Pour consulter ces données pour la France, suivez ce lien : <http://www.itcproject.org/countries/france>

- **Le renforcement mutuel de la dépendance à l'alcool et au tabac, vers une nouvelle solution thérapeutique ?**

Campbell ML et al. *Drug Alcohol Rev*. 2011 May 27. doi:10.1111/j.1465-3362.2011.00328.x. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615810>

Jiang & Ling. *Am J Public Health*. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]
<http://ajph.aphapublications.org/cgi/content/abstract/AJPH.2011.300157v1>

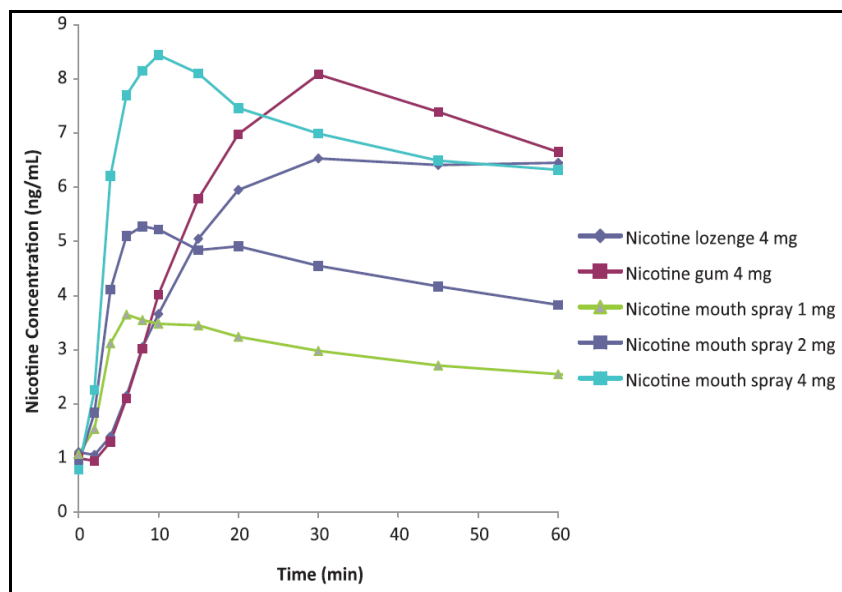
Lee AM & Messing RO. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 20;108(38):16080-5.
<http://www.pnas.org/content/108/38/16080.abstract>

Le lien entre tabagisme et consommation d'alcool, et inversement, est connu. Il semble aussi, selon une étude de Campbell et al. que ce soit le cas chez les fumeurs non quotidiens (fumeurs occasionnels). Pour cela, les auteurs ont étudié séparément les fumeurs occasionnels de toujours, des nouveaux fumeurs occasionnels et de ceux qui étaient fumeurs réguliers et sont devenus fumeurs occasionnels. De ces données il ressort que lorsqu'il y a co-consommation, les deux produits sont consommés en plus grandes quantités (statistiquement significatif). Dans l'étude de Jiang & Ling on apprend que l'industrie du tabac a de tous temps cherché à lier ses actions de promotion avec l'alcool, soit en partenariat avec les producteurs d'alcool (ex :organisation de soirées promotionnelles communes), soit en encourageant l'utilisation d'alcool de diverses façons (ex :bons de réduction pour acheter de l'alcool). Ceci pourrait expliquer aussi pourquoi l'industrie du tabac a longtemps combattu l'interdiction de fumer dans les débits de boissons, car les deux dépendances se renforcent mutuellement. Ceci nous amène au dernier article (Lee & Messing), un peu plus technique, où des souris n'ayant plus le gène permettant de fabriquer une certaine enzyme, s'auto-administrent moins de nicotine, et y sont moins sensibles. En effet, cette équipe a montré précédemment, que des souris n'ayant plus l'enzyme PKCε (proteine kinase C epsilon) ont une aversion accrue pour l'alcool, et ont une diminution des effets renforçateurs de l'alcool et s'en auto-administrent moins. Ils ont alors testé l'auto-administration de nicotine et ont montré des résultats similaires. Ces souris présentent une diminution du nombre de récepteurs nicotiques contenant les sous-unités α6 et β3 dans le cerveau ventral et le striatum, ce qui produit une diminution de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (produisant l'effet de plaisir). Selon ces auteurs, ces recherches pourraient à terme déboucher sur une nouvelle solution thérapeutique permettant de traiter à la fois la dépendance au tabac et à l'alcool.

● Résultats prometteurs pour le nouveau spray buccal de nicotine.

Kraiczi H et al. Nicotine Tob Res. 2011 Aug 17. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849415>

Afin d'améliorer l'efficacité des substituts nicotiques oraux il convient d'accélérer l'absorption de nicotine, pour obtenir un effet plus rapide. Il existe un spray nasal, non disponible en France, mais qui est un peu irritant. Un



spray buccal a donc été développé pour obtenir un pic de nicotémie plus rapide qu'avec les autres formes orales de substitution, et avec une meilleure acceptabilité (moins irritant). Dans une étude randomisée et croisée (les mêmes sujets ont reçu toutes les formulations et doses au cours de plusieurs séances) 45 fumeurs ont reçu une dose unique de spray à 1mg, 2mg ou 4mg de nicotine, une gomme à 4mg ou un comprimé à sucer à 4mg de nicotine, et ont subi des prélèvements sanguins répétés pendant 12h après l'administration. L'aire sous la courbe à 10 minutes (AUC_{10min} en anglais) illustrant la quantité délivrée à l'organisme au cours des 10 premières minutes, est 3 fois plus élevée avec le

spray à 4mg qu'avec la gomme ou le comprimé à 4mg. Avec le spray à 2mg elle est 2 fois plus élevée et avec le spray à 1mg, 1,5 fois plus élevée. Le pic de nicotémie est obtenu beaucoup plus tôt, il est de 10 à 12,5 minutes pour les 3 doses de spray alors qu'il est de 30 minutes pour la gomme et 45 minutes pour le comprimé. Il sera intéressant de voir si l'efficacité de ce spray est meilleure que celle des autres formulations orales.

● L'inhibition de la MAO-A dans le cortex préfrontal et cingulaire antérieur, pourrait expliquer le lien entre tabagisme et dépression.

Bacher I et al. Arch Gen Psychiatry. 2011 Aug;68(8):817-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810646>

Le lien entre tabagisme et dépression pourrait être expliqué par l'inhibition de l'activité de la monoamine-oxidase-A (MAO-A) par la fumée de tabac. La fumée contient en effet des substances telles que l'harmane, qui inhibent la MAO-A. Pour cette étude, 24 non fumeurs et 24 fumeurs très dépendants (en moyenne +30 cpj et FTND moyen de 6,67) ont passé un scan pour mesurer l'activité MAO-A dans leur cortex. Les fumeurs en ont passé un alors qu'ils étaient abstinents depuis au moins 8h, puis un second après avoir fumé normalement au cours de la journée (l'ordre a été balancé entre les participants). Les fumeurs ont aussi été séparés en 2 groupes, l'un de 12 fumeurs modérés (15-24 cpj) et un de 12 gros fumeurs (40 cpj en moyenne). Chez les gros fumeurs, dans le cortex préfrontal et le cortex cingulaire, lors de l'abstinence, l'activité MAO-A était augmentée de 25% environ par rapport aux non fumeurs ($p=0,01$), et d'environ 28% par rapport à l'état tabagique. Ces changements étaient corrélés à la concentration plasmatique d'harmane et avec la mesure de l'humeur dépressive, suggérant que la baisse de l'apport d'harmane pendant l'abstinence abolie l'inhibition de la MAO-A pendant l'état tabagique, et même augmente au-delà de l'activité MAO-A des non fumeurs. Ces changements sont immédiatement accompagnés par une augmentation de l'humeur dépressive. Ainsi il semble bien que chez les fumeurs à forte consommation, l'inhibition de l'activité de la MAO-A par l'harmane provenant de la fumée de tabac a un effet inhibiteur MAO-A, et en conséquence anti-dépresseur, et au contraire, lors de l'abstinence, l'augmentation de l'activité de la MAO-A suite à la diminution de la concentration plasmatique en harmane induit une modification de l'humeur qui peut aboutir à une humeur dépressive. Cette étude confirme les travaux antérieurs français cliniques et pré-cliniques, et relance l'intérêt des inhibiteurs de la MAO-A pour l'arrêt du tabac.

- **Le point sur les effets anti-inflammatoires de la nicotine (obésité et rectocolite hémorragique ulcéreuse).**

Lakhan SE et al. J Transl Med. 2011 Aug 2;9:129.

Article en libre accès : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163205/?tool=pubmed>

La nicotine possède des propriétés anti-inflammatoires, et l'on observe effectivement que les fumeurs sont moins sujets à certaines maladies inflammatoires, telles que la rectocolite hémorragique ulcéreuse (RHU). Cette protection semble être due à un processus anti-inflammatoire impliquant une voie cholinergique passant par des récepteurs nicotiques $\alpha 7$ portés par des cellules immunitaires. Par ailleurs, l'obésité est caractérisée par une inflammation qui contribue à augmenter la résistance à l'insuline. La nicotine semble améliorer l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline chez des souris obèses (génétiquement ou par régime ultra-calorique), en diminuant l'inflammation du tissu adipeux. C'est cette inflammation qui est responsable de la rupture de la barrière épithéliale qui cause les maladies inflammatoires intestinales chroniques, et il a été montré que la nicotine améliorerait la RHU. Les essais cliniques n'ont malheureusement pas été très concluants, principalement pour des raisons d'administration, car la nicotine doit être absorbée localement au niveau de l'intestin. Les études résumées dans cet article de revue laissent entrevoir un développement possible de nouveaux médicaments ciblant spécifiquement les récepteurs nicotiques $\alpha 7$ (mais peut-être aussi d'autres récepteurs nicotiques), et qui pourraient améliorer la prise en charge de l'inflammation dans l'obésité et la RHU.

- **Débat autour de la cigarette électronique ; résumé des présentations au congrès de la SRNT Europe (8-11 sept. 2011).**

Trehy ML et al. J Liq Chromat Rel Tech. 2011; 34(14):1442-1458.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10826076.2011.572213>

Etter JF & Bullen C. Addiction. 2011 May 18. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03505.x. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592253>

Sous le titre provocateur, « La cigarette électronique : ange ou démon », Jean-François Etter a proposé un symposium sur ce sujet lors de la conférence de la SRNT Europe à Antalya, début septembre. Il a récemment publié une enquête réalisée sur son site internet (Etter & Bullen 2011) afin de déterminer qui sont les consommateurs de cigarettes électroniques (e-cigarette) et dans quel but ils les utilisent. Entre autres, une très grande majorité de fumeurs les utilisent pour diminuer ou arrêter de fumer. Au cours de ce symposium, Ricardo Polosa a présenté des données d'observation chez 40 fumeurs utilisant la e-cigarette. Chez 30% d'entre eux, une réduction conséquente de leur consommation de cigarettes a été obtenue (passant de 25 à 6 cpj), et à 6 mois, 22,5% (9/40) seraient devenus abstinents. D'autres études sont sans doute en cours, dont nous devons attendre les résultats pour y voir plus clair. Reste que pour la plupart des produits, fabriqués en Chine, la qualité de production est médiocre et le contenu des cartouches est parfois surprenant (Trehy et al. 2001). Quant à leur réglementation, elle est floue et dépend grandement de la promotion par le fabricant. Si celui-ci souhaite mettre en avant l'arrêt du tabac, il faut que ces produits subissent les mêmes étapes que les médicaments avant leur mise sur le marché. Si ces produits sont vendus comme des produits du tabac, la question se pose de savoir s'ils doivent ou non subir les mêmes interdictions d'utilisation dans les lieux publics que la cigarette. De nombreuses questions ne sont donc pas résolues et nous aurons sans doute l'occasion d'en reparler dans une prochaine Lettre.

- **Espoir déçu pour le développement d'un nouveau traitement pour l'aide à l'arrêt du tabac.**

Evins AE et al. J Clin Psychopharmacol. 2011 Oct;31(5):597-602.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21869693>

Des données obtenues chez l'animal semblent indiquer que les récepteurs glutamatergiques NMDA pourraient être impliqués dans les mécanismes de rechute. Un essai clinique a été réalisé avec un antagoniste sélectif du site récepteur à la glycine du récepteur NMDA. Le site à la glycine est un site qui facilite la stimulation du récepteur NMDA par le glutamate (un peu comme le site aux benzodiazépines sur le récepteur GABA). Cette étude a été réalisée uniquement chez des fumeuses, car la molécule utilisée pourrait avoir des effets négatifs sur la spermatogenèse, et donc en l'absence de données définitives les hommes ont été exclus de cette étude. Ainsi 264 fumeuses ont été incluses dans un programme d'arrêt utilisant les substituts nicotiques pendant 8 semaines. Après ces 8 semaines, 98 femmes étaient abstinentes (abstinence ponctuelle de 7 jours) et ont été randomisées

pour recevoir l'antagoniste glycinergique (GW468816) ou un placebo pendant 5 semaines (sans substituts nicotiniques), afin de tester l'efficacité de ce produit sur la rechute. Au final, aucune différence sur l'abstinence, le temps avant la rechute ou le craving n'a été détecté entre le groupe actif et le groupe placebo. Ainsi, cette étude est une belle illustration de la différence qui existe entre des résultats pré-cliniques (chez l'animal) prometteurs, et l'efficacité chez l'homme (ou plutôt la femme en l'occurrence!) d'un nouveau médicament.

- **Les substituts nicotiniques après une hémorragie méningée n'augmentent pas l'angiospasme.**

Carandang RA et al. Stroke. 2011 Aug 25. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868740>

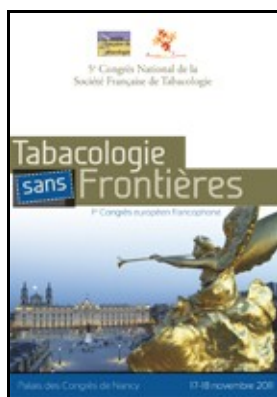
Une hémorragie méningée, appelée aussi hémorragie sous-arachnoïdienne, correspond à l'irruption massive de sang dans les méninges, le plus souvent après une rupture d'anévrisme. C'est un accident grave, parfois mortel. Un nombre conséquent de fumeurs sont susceptibles d'en être victime (environ 30%), et les symptômes d'abstinence ressemblent fortement aux symptômes de l'hémorragie méningée et coïncident aussi avec l'apparition d'un angiospasme consécutif de l'hémorragie (le traitement consiste à augmenter la pression artérielle). Il convient donc de traiter les fumeurs contre ces symptômes d'abstinence, mais les données de la littérature ne sont pas très nombreuses sur ce sujet. Cette équipe s'est donc attachée à analyser rétrospectivement les dossiers de patients admis pour hémorragie méningée suite à anévrisme entre 1994 et 2008. Ainsi 258 patients fumeurs ont été répertoriés, dont 87 ont reçu un traitement de substitution nicotinique (TNS = patch). Les patients ont été appariés à des patients non fumeurs selon l'âge, le sexe, le score de Fisher (étendue et localisation de l'hémorragie), le nombre et la taille des anévrismes, l'hypertension et les médicaments prescrits. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence sur le vasospasme évalué par scanner (angiographie), mais qu'en termes de vasospasme cliniques (grade clinique de l'hémorragie, allant de I à V), les patients traité par TNS sont moins atteints (19,5% vs. 32,8% ; p=0,026), et sont moins nombreux à présenter un score de Glasgow (état de conscience) faible (<4) (62,6% vs. 81,6% ; p=0,005). Ceci devrait rassurer les neurologues et faire en sorte que les patients fumeurs soient correctement pris en charge en utilisant le TNS de façon précoce.

- **Le vaccin anti-nicotine de moins en moins prometteur ! Le second essai clinique de NicVax est non concluant.**

Dossier de presse de Nabi du 18 juillet 2011:

<http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=100445&p=irol-newsArticle&ID=1586001&highlight>

Le critère d'efficacité primaire (16 semaines d'abstinence à 12 mois) n'a pas été atteint dans cette étude contrôlée contre placebo chez 1000 sujets. Une analyse préliminaire montre que les taux d'arrêt sont identiques (11%) dans le groupe ayant reçu le vaccin et dans celui ayant reçu un placebo. Un autre essai est en cours, et la compagnie espère encore obtenir de meilleurs résultats, et peut-être, l'explication de l'échec de cet essai.



**N'oubliez pas de vous inscrire au
5ème Congrès national de la SFT
dont le thème est "Tabacologie sans frontières"
jeudi 17 et vendredi 18 novembre 2011
au Palais des congrès de Nancy.**

<http://www.csft2011.fr/>

offres d'emploi

RECRUTEMENT D'UN MEDECIN ADDICTOLOGUE (Diplôme Universitaire d'addictologie ou acceptant d'effectuer le DU). A partir du 1^{er} septembre 2011 dans une Structure Médico-Sociale de 15 salariés (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). Travail en équipe pluridisciplinaire et en réseau.

CDI – 28h/semaine (80%) et à partir de 2012 possibilité d'un temps plein – Convention collective 66
Salaire brut : selon ancienneté

Envoyer lettre de motivation + CV à :

Mme J. PELLERIN – Directrice du CSAPA Sud – 34, rue Carnot à 05000 GAP

N'oubliez pas de consulter régulièrement le site de la SFT pour toutes les offres d'emploi !
<http://societe-francaise-de-tabacologie.com/emplois1.html>

et comme toujours !

Si vous avez des annonces (congrès, symposium, offre d'emploi...) à proposer pour cette lettre, merci de les adresser à Jacques Le Houezec jacques.lehouezec@amzer-glas.com