

VERS UNE PRÉVENTION DU TABAGISME DIFFÉRENCIÉE SELON LE GENRE ?

CSFT 22 NOVEMBRE 2019, AJACCIO

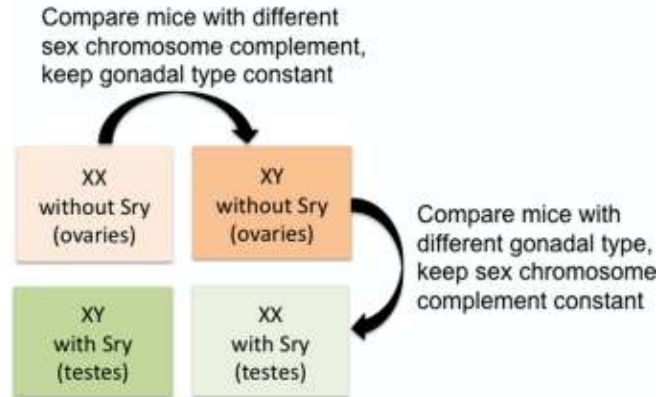
VENDREDI 22 NOVEMBRE 2019

DR PIERRE ARWIDSON

- Préventeurs de SpF challengés par les surveillologues (effet du continuum) : ***vous n'en faites pas assez pour les femmes !*** (courbes épidémiques Valérie Olié)
- Session genre et santé lors des Rencontres de Santé publique France le 29 mai 2018 (littérature sur les imageries fonctionnelles cérébrales)
- Partenariat avec la Société francophone de tabacologie
 - Que dire au public des différences entre hommes et femmes dans l'arrêt du tabac ?
 - Faut-il des prises en charges différenciées ?

- Origine à l'âge adulte : différences d'imprégnation hormonale
- Développement neurocérébral différencié selon l'imprégnation hormonale au cours de la croissance
- Différences liées aux différences chromosomiques (XY versus XX) (plus récent). Liées à Sry ou à certains gènes
- Voir la boîte à outils conceptuels dans l'article de McCarthy - Blaustein

Four-Core-Genotypes



McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, De Vries GJ. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J Neurosci.* 2012;32(7):2241-7.

- Essais cliniques majoritairement réalisés auprès des hommes
 - simplicité (cela évite de prendre en compte les variations hormonales cycliques)
 - des raisons de limitation des coûts (la prise en compte de deux sexes, voire de plusieurs périodes selon les stades hormonaux (cycles, ménopause, etc.) obligerait à multiplier la taille des échantillons par 2 ou plus). Donc, quand des différences entre sexes ne sont pas suspectées pas d'investissement
 - Le sexe masculin a donc souvent été en fait la page blanche (traitements ont très souvent été proposés aux femmes sans vérification).
- le NIH américain a annoncé en 2001 qu'il financerait en priorité les recherches tenant compte des différences entre sexes. Il est demandé aux chercheurs de considérer le sexe comme une variable biologique (SABV).

Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):565-72.
Zucker I, Beery AK. Studying Sex as a Biological Variable: Is a New Day Dawning? *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(1):1-2.

- Les maladies de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la dyslexie sont 3 à 4 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes.
- L'hyperactivité est 10 fois plus fréquente chez les garçons.
- Les troubles de la sphère autistique et les signes précoces de schizophrénie sont jusqu'à 4 fois plus fréquents chez les garçons.
- A contrario, les principaux troubles anxiodépressifs et les attaques de panique sont deux fois plus nombreux chez les femmes,
- la boulimie est trois fois plus fréquente chez les femmes
- l'anorexie mentale est 13 fois plus fréquente chez les femmes.

McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, De Vries GJ. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. J Neurosci. 2012;32(7):2241-7.

- Volume cérébral : hommes plus de volume cérébral que les femmes (1260 cc versus 1130). Mais pic à 10,5 ans pour les filles et à 14 ans pour les garçons (Lenroot 2007)
- Homme plus de matière blanche / femmes plus de matière grise
- Femmes plus de flux cérébral sanguin mais métabolisme global identique (volume x flux)
 - meilleure distribution des substances psychoactives dans le cerveau
 - Les estrogènes accroissent le flux sanguin cérébral (est-ce l'explication les différences subjectives d'effet des substances psychoactives pendant la phase folliculaire ?)
- Les hommes ont une amygdale et un hypothalamus plus grands, tandis que les femmes ont un noyau caudé et un hippocampe plus grands. (distribution des récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes).



Kelly Cosgove, Yale

Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. Biol Psychiatry. 2007;62(8):847-55.

Topic	Ligand	Sample Size (M/F)	Age Range	Brain Region	Main Finding	References
Serotonin Neurotransmission						
5-HT Transporter	[¹²³ I]β-CIT	9/12	29–51	Brainstem	F > M	(67)
5-HT _{1A} Receptor	[¹¹ C]WAY-100635	13/12	23–57	Amygdala, hippocampus, cingulate, medial and orbital prefrontal cortex	F > M	(70)
5-HT _{2A} Receptor	[¹⁸ F]altanserin	11/11	23–64	Frontal, cingulate cortex	F > M	(73)
	[¹⁸ F]altanserin	30/22	21–79	Cortical areas	F = M	(74)
	[¹⁸ F]setoperone	11/15	19–43	Cortical areas	F = M	(75)
Dopamine Neurotransmission						
DA Transporter	[¹²³ I]β-CIT	9/12	29–51	Striatum	F > M	(67)
	[¹²³ I]FP-CIT	23/22	18–83	Striatum	F > M	(79)
	TRODAT-1	30/36	18–75	Caudate nucleus	F > M	(80)
	[¹²³ I]β-CIT	70/52	18–88	Striatum	F = M	(82)
DA Synthesis	[¹⁸ F]fluorodopa	23/12	20–60	Caudate, putamen	F > M	(83)
D ₂ Receptor	[¹¹ C]raclopride	33/21	19–82	Striatum	F < M affinity	(84)
	[¹¹ C]FLB 457	12/12	33–74	Frontal cortex	F > M binding potential	(85)
GABA Neurotransmission	MRS	11/7	28–49	Occipital cortex	F > M cortical GABA	(99)

Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):847-55.

- Le système cérébral de récompense a permis la survie de l'espèce en favorisant les comportements de mobilité, de nutrition, d'hydratation, les comportements sexuels aboutissant à la reproduction
- C'est ce même système de récompense cérébral qui est la cible des substances psychoactives dont le tabac. Il n'est donc pas étonnant qu'il y ait des interactions entre les hormones sexuelles et les addictions.
- Les phénomènes différentiels d'addiction sont étudiés dans le domaine du tabagisme mais avec le cannabis (Calakos, Bhatt et al. 2017), la cocaïne (Jackson, Robinson et al. 2006) ou l'alcool (Peltier, Verplaetse et al. 2019).

Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. J Neurosci. 2002;22(9):3306-11.

- Fonctions de reproduction chez les femmes (maintien de la grossesse), fonctions chez les hommes moins claires
- Passe facilement la barrière hématoencéphalique
- La progestérone et ses métabolites, l'alloprégnanolone et la prégnanolone, sont également appelés «neurostéroïdes» (synthétisés dans le cerveau à partir du cholestérol)
- Action génomique et non génomique (Lynch 2010)
 - Les effets génomiques (classiques pour les stéroïdes) : récepteurs à la progesterone, intracytoplasmique régule la transcription de plusieurs gènes
 - Les effets non génomiques sur de multiples récepteurs (entre autres effet modulateur positif récepteurs GABA, principal système inhibiteur dans le cerveau)
 - Découverte de récepteur membranaire à la progesterone.
- Etude de la progesterone en tant que traitement de l'épilepsie (Motta 2013) et comme neuroprotecteur (AVC) (Zhu 2017)

Peltier MR, Sofuoglu M. Role of Exogenous Progesterone in the Treatment of Men and Women with Substance Use Disorders: A Narrative Review. CNS Drugs. 2018;32(5):421-35.

- Produite par les gonades principalement mais aussi grandes surrénales, rein, tissu adipeux et le cerveau
- Récepteurs à estradiol dans l'ensemble du système nerveux central
- Accroît la densité des récepteurs à sérotonine et à dopamine (67)
- Serait l'explication du phénomène proaddictif de l'estradiol

Peltier MR, Sofuoglu M. Role of Exogenous Progesterone in the Treatment of Men and Women with Substance Use Disorders: A Narrative Review. CNS Drugs. 2018;32(5):421-35.

Au total il apparaît que l'estradiol augmente la sensation de récompense liée à une substance psychoactive alors que la progesterone la réduit

Peltier MR, Sofuoglu M. Role of Exogenous Progesterone in the Treatment of Men and Women with Substance Use Disorders: A Narrative Review. CNS Drugs. 2018;32(5):421-35.

- Elimination de la nicotine : supérieure sous contraception orale (Berlin 2007) et pendant la grossesse (Claire, Berlin 2019)
- Pas de différences significatives entre genre dans les métaanalyses sur l'effet des substituts nicotiques (Munafo 2004, Hartmann-Boyce 2018).
- Jarvis (2013) alerte sur le risque de propager l'idée que ce serait plus difficile d'arrêter si on est une femme (dissuaderait)
- Pourtant, les femmes, par rapport aux hommes, sont moins sensibles aux facteurs pharmacologiques (en particulier la nicotine) et plus sensible aux facteurs non pharmacologiques (p. ex. stimuli visuels, olfactifs)

Perkins KA, Karelitz JL, Kunkle N. Sex Differences in Subjective Responses To Moderate Versus Very Low Nicotine Content Cigarettes. Nicotine Tob Res. 2018;20(10):1258-64.

- Les femmes fumeraient plus pour réguler leur humeur et en réaction à des stimuli environnementaux. Les hommes sont plus à la recherche de l'effet pharmacologique de la nicotine.
- Ils bénéficieraient donc plus des patchs nicotiques que les femmes. Ceci se retrouve en imagerie cérébrale, les fumeurs activant la dopamine dans le striatum ventral (circuit de récompense) les fumeuses activant la dopamine dans le striatum dorsal (circuit des habitudes)

Cosgrove KP, Wang S, Kim SJ, McGovern E, Nabulsi N, Gao H, et al. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. J Neurosci. 2014;34(50):16851-5.

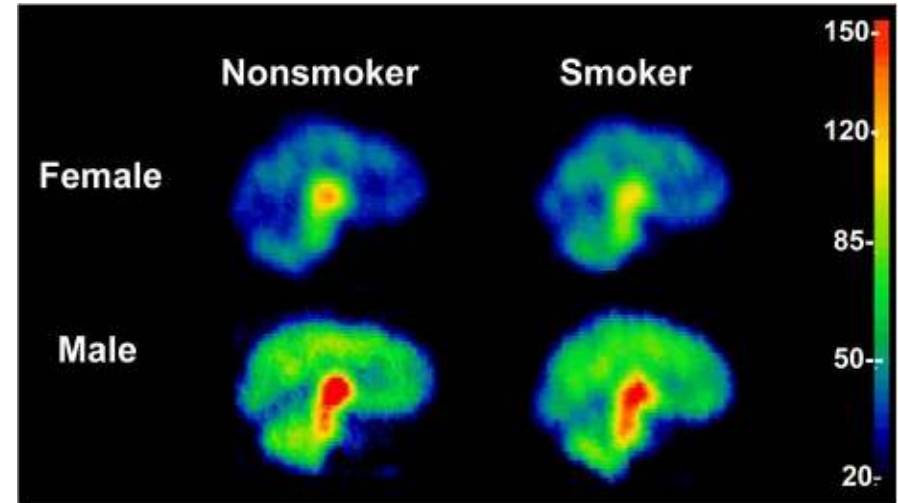
Imagerie fonctionnelle (tomographie par émission monophotonique TEMP)

Marqueurs spécifiques + iode 123

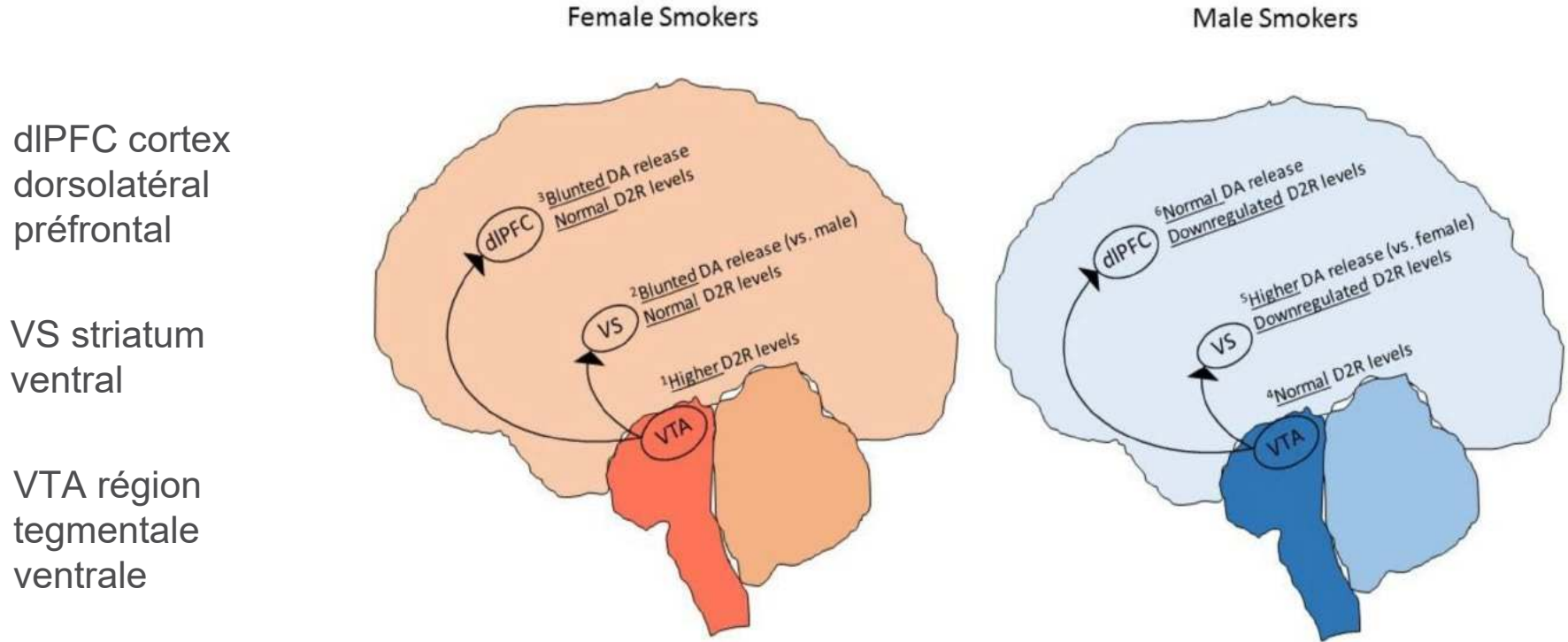
26H 28F fumeurs après 7-9 jours abstinence

26H 30F témoins

- Disponibilité des récepteurs supérieure chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.
- Pas de différence entre fumeuses et non fumeuses.



Cosgrove K et al. Sex differences in availability of β_2^ -nicotinic acetylcholine receptors in recently abstinent tobacco smokers Arch Gen Psychiatry. 2012 April ; 69(4): 418–427.*



dIPFC cortex
dorsolatéral
préfrontal

VS striatum
ventral

VTA région
tegmentale
ventrale

Verplaetse TL, Morris ED, McKee SA, Cosgrove KP. Sex differences in the nicotinic acetylcholine and dopamine receptor systems underlying tobacco smoking addiction. *Curr Opin Behav Sci.* 2018;23:196-202

	F < M	F > H	p	F = H	Nombre de comparaisons
Etudes d'efficacité	25	1	< 0,001	21	37 (47)
Etudes d'efficience	34	1	< 0,001	44	77 (79)
Interventions communautaires	2	0	NA	2	4 (4)
Suivis longitudinaux	10	5	0,007	31	40 (46)
Etude transversales	11	9	0,369	18	32 (38)
Total	82	16		116	190 (214)

Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, Sheffer CE, McKee SA. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. Prev Med. 2016;92:135-40.

- 39 études de programmes destinés aux femmes
- Meilleure prise en compte de la question du poids, des aspects psychologiques (environnement), début du traitement choisi en fonction du moment du cycle, approche médicamenteuse
- Produisent des taux d'abstinence similaires à ceux des programmes non liés au sexe.
- Affichage qui pourrait néanmoins favoriser l'entrée dans le traitement des femmes
- Développer des approches qui tiennent pleinement compte des multiples défis auxquels font face les femmes en quête de traitement reste un domaine de recherche.

Torcholla I, Okoli CT, Bottorff JL, Qu A, Poole N, Greaves L. Smoking cessation programs targeted to women: a systematic review. Women Health. 2012;52(1):32-54.

- Test de l'impact d'un traitement à la progestérone 200 mg 2 fois par jour (PRO) contre placebo (PBO)
- Conseil bref tabacologue (manuel) + compensation à chaque visite
- essai randomisé auprès de 113 fumeurs (18-60 ans) et 103 fumeuses (18-50 ans).
- Suivi 4 / 8 / 12 semaines
- Abstinence de 7 jours (point de prevalence)
 - Chez les femmes PRO 35,3% vs PBO 17,3% (OR 2,61).
 - Pas de différence entre les hommes sous PBO ou sous PRO

Tosun NL, Fieberg AM, Eberly LE, Harrison KA, Tipp AR, Allen AM, et al. Exogenous progesterone for smoking cessation in men and women: a pilot double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Addiction. 2019.

- Constat de différences entre hommes et femmes
 - des métabolismes de la nicotine
 - des mécanismes d'addiction
 - des mécanismes neurochimiques
- Comment informer le public ? (collaboration avec SFT)
 - *Trouver des experts français disponibles pour ce travail (neuroendocrinologie, neuroimagerie, pharmacologie)*
- Expérimenter une étude d'intervention sensible au sexe/genre en France ?