



Le rapport hydroxycotinine/cotinine peut-il aider le choix du traitement d'aide au sevrage tabagique ?

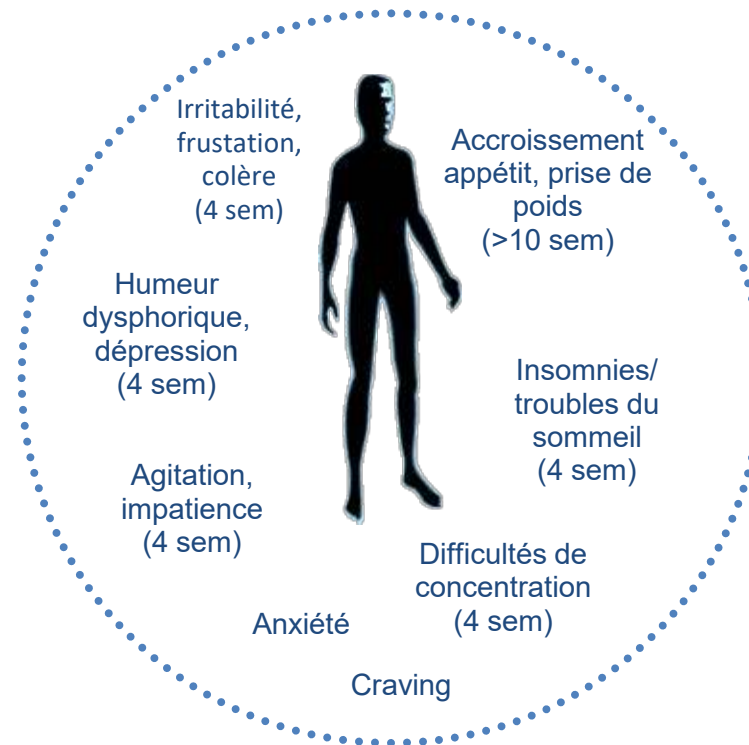
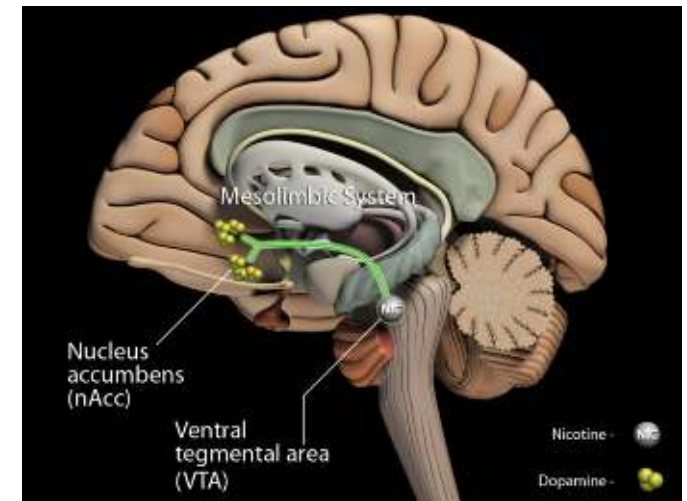
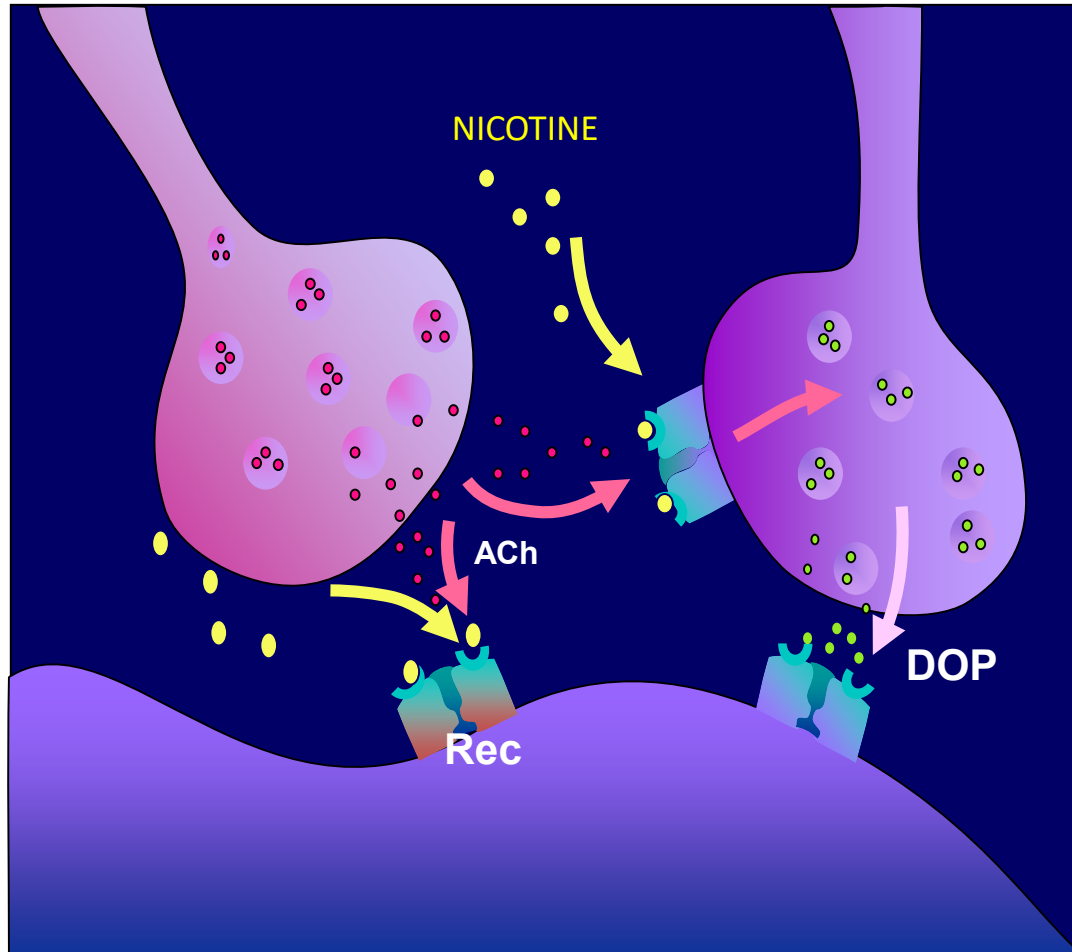
Laurence Galanti, MD, PhD
CHU UCL Namur, site Godinne, laboratoire de chimie clinique
Unité transversale de Tabacologie
laurence.galanti@uclouvain.be

Pas de conflit d'intérêt spécifique



Tabac = drogue

Dépendance physique



DEPENDANCE PHYSIQUE

- Apport

- Métabolisme

- Récepteur

Nicotine

Systeme mésolimbique (dopamine, sérotonine, NA, ...)

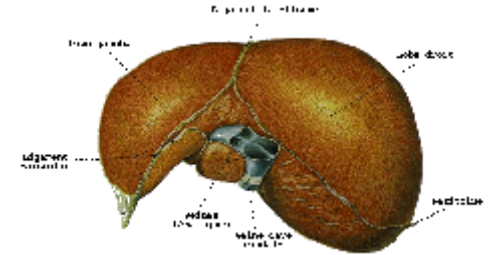
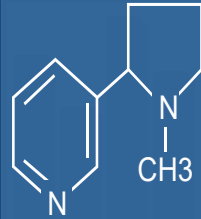
- Production

- Récepteur

- Métabolisme



Nicotine
T_{1/2} : 2 h
(100%)



Métabolisation
(91%)

Pas de
métabolisation
(9%)

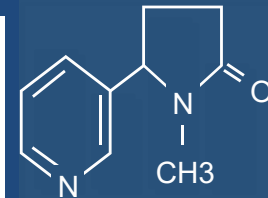
Oxydation
(74%)

Glucuronoconjugaison,
déméthylation (17%)

Nicotine N-
oxyde (4%)

CYP2A6

Cotinine
T_{1/2} : 18 h
(70%)



Pas de métabolisation
(10%)

Métabolisation
(60%)

Elimination
urinaire (53%)

Trans-3'-OH-cotinine
(30%)

CYP2A6

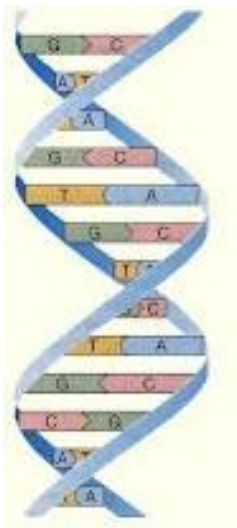
Autres
(30%)

Cytochrome CYP2A6

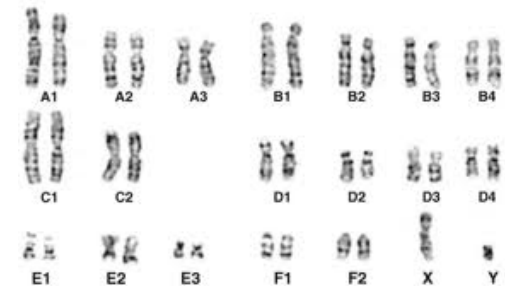
- ∈ Cytochromes P450, ∈ **foie**, (intestin, sein, ovaire, utérus, testicules et glandes surrénales)
- Enzyme responsable du catabolisme de la **nicotine** et de la **cotinine**
- Rôle dans le métabolisme de la coumarine et médicaments (ac. valproïque)
- Activation de procarcinogènes : aflatoxin B1, nitrosamines dérivés de la nicotine (NNK, NNAL et NNN)

VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE du CYP2A6

1. Régulation épigénétique : modifications ADN (méthylation) ou protéines associées (histones), changement de séquences (mutation, délétion, ...)

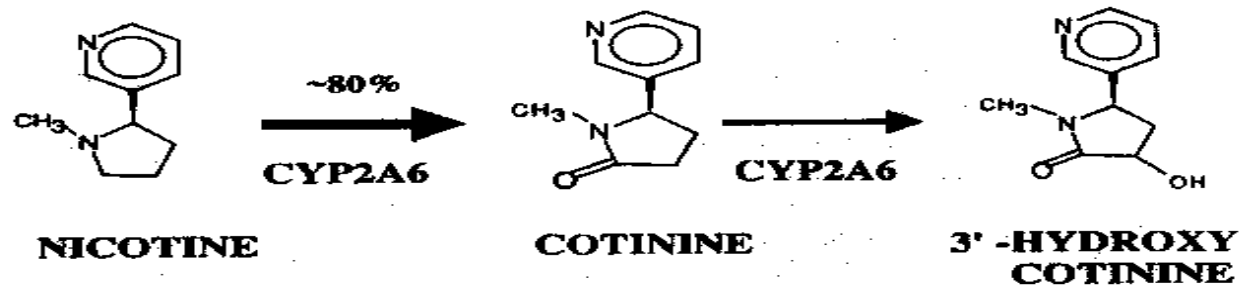


2. Facteurs génétiques (nombreux polymorphismes, 37 allèles) :
↓ activité et ↓ affinité pour la nicotine chez les variants



3. Facteurs environnementaux





- 3-OH cotinine (3HC) : $t_{1/2}$ sang $\pm 6.6\text{H}$, $t_{1/2}$ urine $\pm 6.4\text{H}$
- $[\text{3HC/cotinine}]_{\text{sang}}$ inversement corrélée à $[\text{nicotine}]_{\text{sang}}$: 3HC/cotinine élevé $\leftrightarrow$ activité CYP2A6 élevée $\leftrightarrow$ Cl nicotine élevée $\leftrightarrow$ $[\text{nicotine}]_{\text{sg}}$ basse $\rightarrow$ corrélation du 3HC/cotinine à la clairance de la nicotine
- Rapport 3HC/cotinine _{urine} stable dans le temps pour un individu (Hamilton D, 2015)
- Variabilité interindividuelle du rapport 3HC/cotinine $\leftrightarrow$ Variabilité du métabolisme de la nicotine

Variabilité interindividuelle du rapport 3HC/cotinine

 Variabilité de l'expression des gènes → de l'activité enzymatique

 Variabilité liée aux facteurs environnementaux (ethnie, sexe, alimentation, statut hormonal, ...)



Rapport 3HC/cotinine =
marqueur phénotypique non invasif du métabolisme de la nicotine


Métaboliseurs lents
(↓ Cl nicotine)


Métaboliseurs rapides(normaux)
(↑ Cl nicotine)

! Cut off non encore défini (varie en fonction des études, le plus souvent fixé à 0.31)

Chenoweth MJ, Trends Pharamcol Sci, 2017

Influence des facteurs non-génétiques sur 3HC/cotinine

	3HC/cotinine	
Ethnie	Caucasien	Africain/(asiatique)
	0.41±0.2	0.33±0.21
Sexe	Femme	Homme
	0.41±0.22 + 19.5% si contraception +29.3% si substitution hormonale	0.37±0.2
BMI	Négativement associé à 3HC/cotinine	
Alcool	Positivement associés à 3HC/cotinine	
Nbre de cigarettes*		
Nbre de bouffées/j		
Vol total bouffées		

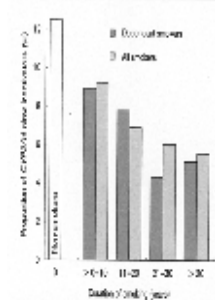
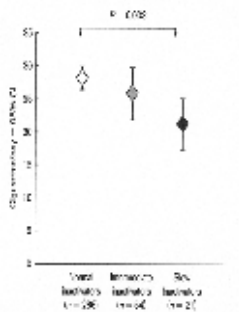
* ! 3HC/cotinine pour les petits fumeurs

Influence globale <8% sur la variabilité de 3HC/cotinine

Métaboliseurs lents vs métaboliseurs rapides



↓ Nbre de cigarettes fumées /j et
durée du tabagisme



Schoedel, Pharmacogenetics, 2004,

Abstinence à 1 semaine chez les
métaboliseurs lents
(3HC/cotinine <0.31) plus
élevée que chez les
métaboliseurs rapides :

OR 1.43 (1.12-1.84) en tenant
compte du type de traitement
et des facteurs confondants
(sexe, ethnie, statut hormonal,
BMI, alcool, consommation de
tabac)

Chenoweth MJ, Nicotine Tob Res,

2016



- Dépendance physique
- Disponibilité au niveau du thalamus des récepteurs nAChR $\alpha 4\beta 2$ (après 18H d'abstinence)
- Réponse cérébrale aux « cues »
- Fréquence des rechutes

Dubroff JG, J Nucl Med, 2015 ; Chenoweth MJ, Trends Pharmacol Sci, 2017

Métaboliseurs rapides vs métaboliseurs lents

- Plus souvent de grands fumeurs
- Degré de dépendance plus important
- ↓ Taux d'arrêt

Chenoweth MJ, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014;
Tanner J, Current Top Behav Neuroscience, 2015

+ fréquent chez les sujets HIV
(+) : 3HC/cotinine 0.47 ± 0.02 vs
3HC/cotinine 0.34 ± 0.02 chez les
sujets HIV (-)

Ashare RL, AIDS, 2019

Résultat controversé

↑ arrêt chez métaboliseurs rapides
(3HC/cotinine : 0.42) vs métaboliseurs
lents (3HC/cotinine : 0.32) : OR 2.67
(1.25-5.68)

! Population (4 régions) ≠ études – Plus
d'hommes (69.3%) – Plus de non-
caucasiens (61.6%)

Fix BV, Nicotine Tob Res 2017

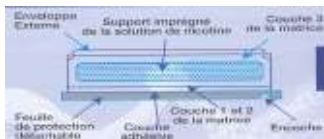
Traitement médicamenteux



1^{ère} ligne

NRT

Patch (16/24H)



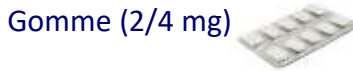
Inhaleur



Spray buccal
(1mg/spray)



Gomme (2/4 mg)



Comprimé sublingual/à
sucrer (1.5/2/4 mg)



Varénicline



2^{ème} ligne

Bupropion



Wellbutrin SR[®]
(bupropion HCl) SUSTAINED RELEASE
TABLETS 150mg/150mg



Nortryptiline

US Clinical Practice Guideline, 2008; NHS- NICE Guideline, 2008 ; New Zealand Smoking Cessation Guidelines 2007; Scotland Health and ASH Scotland : Smoking cessation Guidelines 2007

**! DOSES – DUREE –
ASSOCIATIONS !**

Quelle place pour le « métabolisme de la nicotine » ?

NRT en fonction du 3OH/cotinine

Efficacité :

- Population caucasienne (n=709) :
 - Efficacité NRT chez métaboliseurs rapides > placebo
 - Pas de différence d'efficacité chez les métaboliseurs lents
 - Chen LS, Addiction, 2014
- Patch pendant 8 semaines (n=499) :
 - 3HC/cotinine = prédicteur d'arrêt (OR 0.56 : 0.33-0.95)
 - Taux d'arrêt métaboliseurs rapides (24%) < métaboliseurs lents (33%)
 - Anxiété (+) chez métaboliseurs rapides pdt le traitement, pas de $\neq$ au niveau des symptômes de manque, du craving, des effets 2^{aires} et de l'adhérence au traitement
 - Kaufman A, Addict Behav, 2015

NRT en fonction du 3OH/cotinine

Type de substitution :

-  de l'abstinence avec gommes vs placebo chez métaboliseurs lents
Ho MK, ClinPharmacol Ther, 2009
- Traitement patch (21 mg)– spray nasal (n=568) pdt 8 semaines :
 - Taux d'abstinence chez métaboliseurs rapides (28%) < métaboliseurs lents (42%) : OR 0.54 (0.36-0.82)
 - 3OH/cotinine = facteur prédictif d'arrêt pour patch mais non pour spray nasal (autotiration)Schnoll RA, Pharmacol Biochem Behav, 2009
- Patch (n = 1826) (-) efficace chez métaboliseurs rapides (cut off : 0.31) que chez les métaboliseurs lents - choix du traitement non lié au 3HC/cotinine
Shahab L, Scientific Reports, 2017
-  De la réponse au patch des sujets HIV (+)
Ashare RL, AIDS, 2019

NRT en fonction du 3OH/cotinine

Dose :

- 8 semaines de traitement : patch 42 mg vs 21 mg :
 - Nicotine (pl) métaboliseurs rapides < métaboliseurs lents
 - % rechute métaboliseurs rapides (n=87, patch 21 mg) > métaboliseurs lents
 - ↑ taux d'abstinence chez métaboliseurs rapides en fin de R/ si 42mg (46%) vs 21 mg (30%)

Schnoll RA, Nicotine Tob Res, 2013

Durée du traitement :

- Traitement de 8 semaines vs 6 mois (patch 21 mg) :
 - Taux d'abstinence métaboliseurs lents (+) élevé à 6 mois vs 8 semaines de traitement
 - Pas de $\neq$ chez les métaboliseurs rapide

Lerman, Clin Pharmacol Ther, 2010

Médications en fonction du 3OH/cotinine

Bupropion :

- Pas de différence d'abstinence chez les métaboliseurs lents et rapides traités par bupropion

Patterson F Clin Pharmacol Ther, 2008

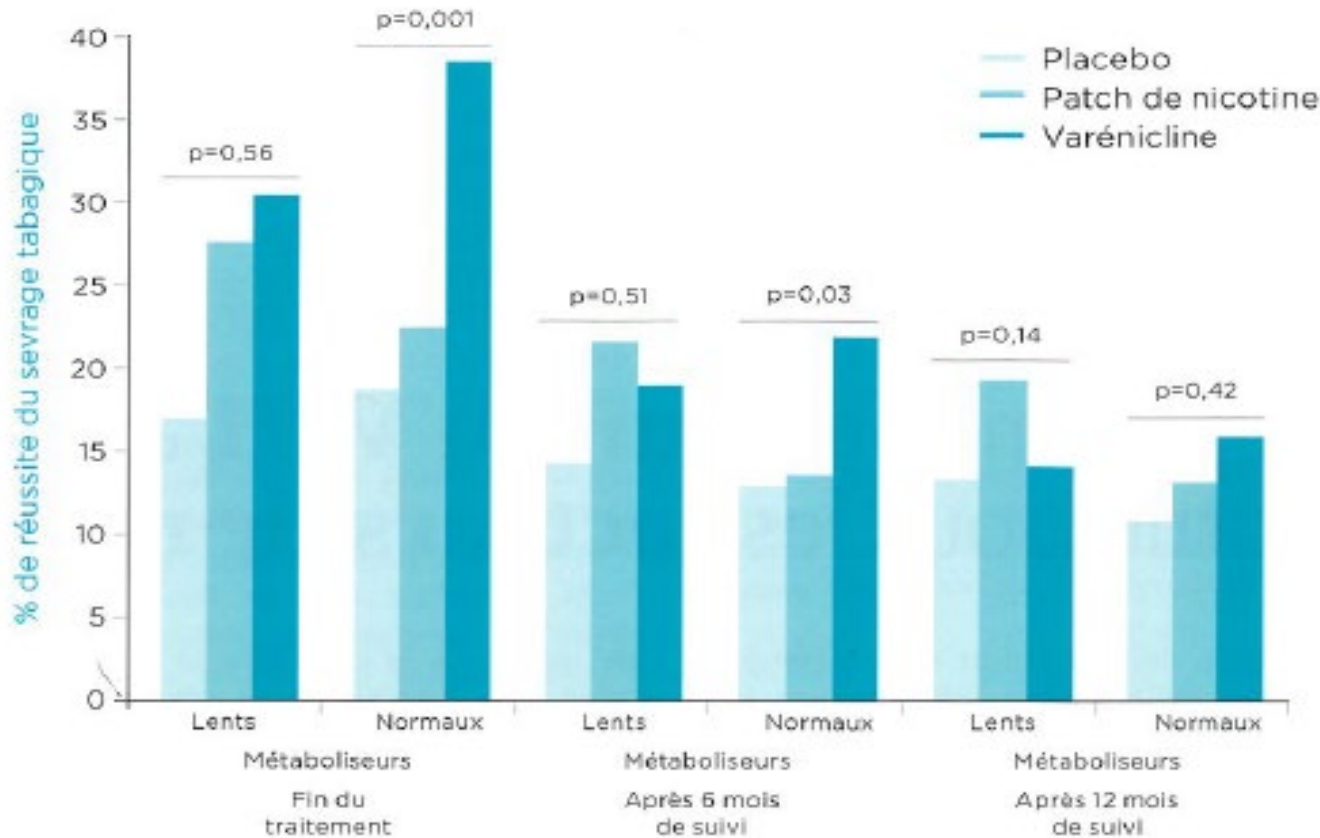
Varénicline :

- 3HC/cotinine = biomarqueur prédictif de la réponse au traitement : NRT pour les métaboliseurs lents et varénicline pour les rapides
- Traitement par varénicline, n=376
 - Suivi 1 semaine, 3, 6 et 12 mois (adhérence au traitement)
 - Cut off 3HC/cotinine : 0.31
 - Taux d'abstinence des métaboliseurs rapides > métaboliseurs lents (OR : 2.0) en fin de traitement

Allenby CE, Neuroimmune Pharmacol, 2016

Peng AR, Drug Alcohol Depend, 2018

Abstinence en fonction du traitement et du métabolisme



OR : 1.13
(0.74-1.71)

OR : 2.17
(1.38-3.42)

Varénicline plus efficace que NRT chez métaboliseurs rapides

Etude multisites (4),
randomisée
N= 1246 (662 lents, 584
rapides) :
- placebo : n=408
- patch : n=418
- varénicline : n=420
Suivi 12 mois

Synthèse

- 3OH/cotinine = facteur prédictif d'arrêt pour les métaboliseurs lents (NRT) et les métaboliseurs rapides (varénicline)
- NRT (+) efficace chez les métaboliseurs lents
- ↑ abstinence avec NRT chez métaboliseurs lents (y compris NRT oraux)
- Traitement de plus longue durée chez les métaboliseurs lents
- Varénicline (+) efficace chez les métaboliseurs rapides
- Plus fortes doses de NRT pour les métaboliseurs rapides
- Efficacité du bupropion indépendante du métabolisme

CONCLUSIONS



- Le rapport 3HC/cotinine = marqueur phénotypique du métabolisme de la nicotine (aspect génétique et environnemental)
- 3HC/cotinine → mise en évidence de métaboliseurs lents et rapides
- Les différences de métabolisme → comportements de fumeur et des réponses aux traitements
- 3HC/cotinine : mieux cibler les populations à risque et adapter le traitement
- Données parfois controversées → nécessité d'autres études
- La faisabilité de mesure de ce rapport reste à investiguer ainsi que l'établissement d'un seuil de discrimination entre les métaboliseurs.



Merci pour votre attention