

Utilisation en grande quantité et à long terme de substituts nicotiques oraux chez un patient sevré de longue date du tabac : quid de la génétique ?



Farid BENZEROUK^{1,2,*}, Uwe MASKOS³, Vincent DURLACH^{4,5}

1 Laboratoire cognition, santé et société (EA 6291), Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

2 Pôle d'Addictologie, Pôle Universitaire de Psychiatrie, EPSM Marne, Reims, France

3 Institut Pasteur, Université de Paris, Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, CNRS UMR 3571, Paris, France

4 Pôle thoracique cardio-vasculaire et neurologique, Hôpital Robert Debré, Reims, France

5 Faculté de Médecine, UMR CNRS 7369 Medyc, Reims, France



*e-mail : benzeroukf@yahoo.fr

Introduction

Les traitements oraux de substitution nicotinique (TSN) constituent l'une des pierres angulaires de la prise en charge du sevrage tabagique et de l'aide au maintien de l'arrêt du tabac¹. Ils sont disponibles sous différentes formes galéniques et sont le plus souvent associés à l'utilisation des dispositifs transdermiques. Selon le résumé des caractéristiques du produit, un sevrage progressif de ces traitements doit être mis en place après la période du traitement initial². Alors que ce sevrage progressif semble se produire sans difficultés chez la plupart des patients, certains semblent présenter des consommations de quantités importantes de ces TSN et/ou des difficultés voire une impossibilité à les arrêter alors même qu'ils ne fument plus de tabac.

Nous présenterons d'abord l'observation d'un patient grand consommateur de TSN et une impossibilité à les arrêter y compris après une tentative de sevrage en milieu hospitalier, puis nous discuterons de la vulnérabilité génétique qui pourrait sous-tendre cette dépendance chez ces patients.

Matériel et méthode

Il s'agit d'un homme de 64 ans, vigneron, qui présente comme principaux antécédents médico-chirurgicaux une hypertension artérielle et un diabète de type 1 traités, une dyslipidémie, une hypothyroïdie substituée, un syndrome d'apnée du sommeil appareillé et un accident vasculaire cérébral (AVC) lacunaire de la capsule interne droite datant de novembre 2015.

Il a débuté sa consommation de tabac à l'âge de 17 ans et un arrêt de ces consommations a été réalisé à la suite de l'épisode vasculaire de 2015. Ce patient fumait auparavant 2 paquets par jour de cigarettes manufacturées. Par ailleurs, il rapporte des consommations régulières d'alcool (2 à 3 fois par semaine) sans dépasser les seuils de l'usage à faible risque.

L'arrêt du tabagisme a été favorisé par la prescription de substituts nicotiques par voie transdermique et par voie orale. Malgré cet arrêt, le patient a continué ses prises de substituts oraux, les posologies allant jusqu'à 22 par jour, alternant entre Nicorette® 2 mg et Nicopass® 1,5 mg. Devant les effets indésirables présentés (essentiellement un inconfort digestif), une tentative de sevrage ambulatoire a été effectuée mais a échoué même avec la prescription pendant 6 mois d'un traitement bien conduit par varénicline aux posologies recommandées. Une hospitalisation dans un service d'addictologie a ensuite été programmée, avec l'accord du patient, pour une durée de 3 semaines. L'objectif était celui d'une diminution voire d'un arrêt des prises de substituts y compris après l'hospitalisation.

Une évaluation clinique globale a été effectuée. On note des traits de personnalité obsessionnelle-compulsive et une diminution des capacités de gestion de l'anxiété suite à l'AVC.

En parallèle, des analyses biologiques ont été pratiquées.

Références

- Hartmann-Boyce, J., Chepkin, S. C., Ye, W., Bullen, C., & Lancaster, T. (2018). Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews, 5(5), CD000146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5> Gross, J. J. (2015). *Handbook of Emotion Regulation* (2nd ed.). Guilford Press.
- Répertoire des médicaments – ANSM.
- Routhier, J., Pons, S., Freidja, M. L., Dalstein, V., Cutrona, J., Jonquet, A., Lalun, N., Mérol, J. C., Lathrop, M., Stitzel, J. A., Kervoaze, G., Pichavant, M., Gosset, P., Tournier, J. M., Birembaut, P., Dormoy, V., & Maskos, U. (2021). An innate contribution of human nicotinic receptor polymorphisms to COPD-like lesions. *Nature communications*, 12(1), 6384. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26637-6>
- Icick, R., Forget, B., Cloëz-Tayarani, I., Pons, S., Maskos, U., & Besson, M. (2020). Genetic susceptibility to nicotine addiction: Advances and shortcomings in our understanding of the CHRNA5/A3/B4 gene cluster contribution. *Neuropharmacology*, 177, 108234. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108234>
- Morel, C., Fattore, L., Pons, S., Hay, Y. A., Marti, F., Lambalez, B., De Biasi, M., Lathrop, M., Fratta, W., Maskos, U., & Faure, P. (2014). Nicotine consumption is regulated by a human polymorphism in dopamine neurons. *Molecular psychiatry*, 19(8), 930–936. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.158>
- Brynlidsen, J. K., & Blendy, J. A. (2021). Linking the CHRNA5 SNP to drug abuse liability: From circuitry to cellular mechanisms. *Neuropharmacology*, 186, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108480>
- Maskos U. (2020). The nicotinic receptor alpha5 coding polymorphism rs16969968 as a major target in disease: Functional dissection and remaining challenges. *Journal of neurochemistry*, 154(3), 241–250. <https://doi.org/10.1111/jnc.14989>

Résultats des analyses biologiques

Les analyses biologiques comprenant l'hémogramme avec l'analyse de la formule leucocytaire, le bilan hépatique, l'électrophorèse et immuno-fixation des protéines sériques, différentes sérologies (virus de la varicelle et du zona, virus Herpès simplex, Herpès humain de type 6, HTLV1 et 2, hépatites virales B et C, VIH, toxoplasmose, parvovirus B19, cytomégalovirus, Epstein-Barr) ainsi que les analyses des auto-anticorps anti-phospholipides, anti-cytoplasme des polynucléaires, de la polyarthrite rhumatoïde, anti-nucléaires, anti-antigènes nucléaires solubles sont revenues normales. De plus, il n'y a pas eu d'anomalies retrouvées sur les populations lymphocytaires T, B, NK et la recherche d'anticorps associés aux neuropathies était négative. Cependant, les analyses de génétiques effectuées au sein du laboratoire de neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques dirigé par Uwe Maskos (CNRS UMR 3571, département de Neurosciences, Institut Pasteur) ont permis de mettre en évidence que ce patient est homozygote pour le polymorphisme codant rs16969968 du récepteur alpha5 nicotinique lié à la prédisposition au tabagisme, la broncho-pneumopathie obstructive, et le carcinome bronchique.

Conclusion

Le fait d'être homozygote pour l'un des polymorphismes codant du récepteur alpha5 nicotinique lié, entre autres, à la prédisposition au tabagisme semble exposer le patient à une dépendance à la nicotine délivrée par les TSN, au-delà des facteurs de vulnérabilité psychologiques mis en évidence lors de l'hospitalisation en addictologie^{3,4}. Le SNP rs16969968 dans le gène CHRNA5 (chromosome 15) change le codon 398 **G**AT codant pour l'aspartate en **A**AT codant pour l'asparagine (D398N). La prévalence de l'allèle mineur (A, codant pour l'asparagine) varie selon l'origine ethnique, avec une fréquence d'environ 36% parmi les populations d'origine européenne⁴. Dans les modèles animaux, ce polymorphisme est lié à une augmentation de la consommation de nicotine dans un paradigme d'auto-administration⁵. Chez l'homme, l'allèle mineur **A** a été associé à la sévérité de la dépendance tabagique, à des expériences ressenties comme agréables lors de consommations précoces de tabac, à une réussite moindre du sevrage tabagique mais à une plus grande amélioration des performances cognitives après une exposition à la nicotine⁶. Nous n'avons pas retrouvé de données dans la population des patients sevrés du tabac mais utilisateurs au long cours et en grande quantité de TSN. Des études sont donc nécessaires notamment afin de savoir, dans un premier temps, si ils présentent effectivement l'allèle mineur A du rs16969968. Par ailleurs, ce polymorphisme pourrait nous aider à développer des stratégies thérapeutiques plus adaptées. En effet, les sujets porteurs de l'allèle mineur **A** pourraient bénéficier d'autres traitements que les TSN habituellement prescrits⁷.

