

La Lettre de la SFT

Avec le soutien de la Direction Générale de la Santé

N°31 juillet 2012

Rédaction : Jacques Le Houezec

Comité de rédaction : Henri-Jean Aubin, Ivan Berlin, Jean-Dominique Dewitte, Nathalie Wirth

• Un nouveau vaccin anti-nicotine : fera-t-il mieux que les précédents ?

Hicks MJ et al. Sci Transl Med. 2012 Jun 27;4(140):140ra87. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745437

Les précédents vaccins basés sur l'utilisation d'un haptène (grosse molécule captant la nicotine afin qu'elle soit reconnue par le système immunitaire, qui ensuite fabrique des anticorps anti-nicotine) n'ont guère donné de résultats concluants chez l'homme jusqu'à présent (voir la déclaration de Nabi Biopharmaceuticals en novembre 2011 à propos de l'échec de l'essai de phase III en cliquant ici). Ce nouveau type de vaccin, basé sur une thérapie génique (on « injecte » un gène qui va s'installer dans le foie et fabrique directement les anticorps anti-nicotine) serait, selon ses auteurs, un meilleur candidat pour l'aide à l'arrêt du tabac. Cependant, on sait le rôle critique jouée par la vitesse d'arrivée de la nicotine au cerveau, qui fait que la cigarette est particulièrement addictive. Si ce nouveau vaccin doit démontrer une efficacité chez l'homme, il faudra qu'il soit capable de capter la majeure partie de la nicotine le plus rapidement possible. Or, dans l'étude de Hicks et al. réalisée chez la Souris, la nicotine libre (non fixée par les anticorps) dans le sang ou le cerveau, 1 minute après l'injection (intraveineuse de 0,8 µg de nicotine, l'équivalent de 2 cigarettes selon les auteurs), était de l'ordre de 15% de la dose. Il reste donc à savoir si cette faible quantité n'est pas cependant suffisante pour produire des effets renforçateurs. Il faut se rappeler, qu'une étude de Brody et al. (Int J Neuropsychopharmacol. 2008) a montré que des cigarettes dénicotinisées ne contenant que 0,05 mg de nicotine permettaient d'obtenir une occupation des récepteurs nicotiniques cérébraux de l'ordre de 30%. Ce qui est loin d'être négligeable et qui explique, au moins en partie, pourquoi ces cigarettes suppriment le craving. Compte tenu de la capacité de compensation du fumeur (modification de la façon de fumer) il n'est pas exclu que même avec seulement 15% de la nicotine absorbée, celle-ci soit en mesure de produire un effet capable d'entretenir ou de créer une dépendance. Ce nouveau vaccin est le bienvenu, car s'il démontre son efficacité chez l'homme il sera une nouvelle arme contre la dépendance au tabac, reste encore à savoir quelle sera son utilisation, l'arrêt, la prévention de la rechute, ou encore la prévention de l'initiation, les mêmes questions se posent qu'avec les vaccins précédents, sauf que cette fois, s'il démontre son efficacité, il ne serait pas nécessaire de réactiver la production d'anticorps, car il s'agit d'une thérapie génique qui devrait se maintenir dans le temps, sans nécessiter d'injections de rappel.

L'effet du tabagisme maternel sur la vascularisation placentaire précoce.

van Oppenraaij RH et al. Placenta. 2012 Jun 12. [Epub ahead of print] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698759

Le but de cette étude était de vérifier si le tabagisme avant et pendant la grossesse, par rapport à des femmes non fumeuses, avait un impact sur la vascularisation des villosités placentaires au cours du premier trimestre de grossesse (les villosités du placenta représentent une surface d'environ $14m^2$ chez la femme, permettant les échanges avec le fœtus). Les placentas de 13 fumeuses (> 10 cpj) et 13 non fumeuses, chez qui une interruption de grossesse a été programmée pour des raisons sociales, et portant des embryons viables, ont été analysés par une méthode d'immunofluorescence permettant de reconstituer les tissus en 3-D. Le volume villositaire, le volume vasculaire, et la densité vasculaire ont été mesurés tant pour la totalité du placenta que pour les parties centrale et périphériques. Aucune différence d'âge ou d'âge gestationnel n'a été constatée entre fumeuses et non fumeuses. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne le volume villositaire ou le volume vasculaire entre fumeuses et non fumeuses. Par contre, les densité vasculaires centrale (13,4% vs. 9,5% ; p=0,03) et

périphérique (8,4% vs. 6,4%; p=0,02) étaient augmentées chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses. Ceci confirmerait une réponse adaptative au manque d'oxygène dû au tabagisme (fixation du CO sur l'hémoglobine). La plupart des études antérieures montrent des effets néfastes du tabagisme plutôt en fin de grossesse, mais pas au 1er trimestre. Les auteurs concluent donc que la vascularisation villositaire du placenta est déjà altérée au cours du premier trimestre chez les femmes fumeuses, et recommandent donc un arrêt plus précoce du tabagisme, dès le début de la grossesse, voire avant la conception. Plusieurs limitations sont tout de même à noter pour cette étude. Premièrement le caractère uniquement déclaratif du statut tabagique (pas de marqueur), le fait que lors d'une interruption de grossesse la totalité du placenta n'est pas toujours récupéré (limitation de la méthode d'analyse), et aussi le relativement faible nombre de sujets.

• Deux nouvelles études sur la varénicline : chez des fumeurs schizophrènes et sur la durée du pré-traitement.

Williams JM et al. J Clin Psychiatry. 2012 May;73(5):654-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697191

Ashare RL et al. J Psychopharmacol. 2012 Jun 13. [Epub ahead of print] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695488

L'étude de Williams et al., dans une population de fumeurs atteints de schizophrénie (75%) ou troubles schizoaffectifs (25%) semble montrer une bonne tolérance à la varénicline, et une assez bonne efficacité. Les patients fumeurs (≥ 15 cpj; diagnostics confirmés selon DSM) ont reçu un traitement (84 varénicline et 43 placebo) pendant 12 semaines selon un protocole randomisé, en double insu et multicentrique. Le critère principal d'évaluation était la sécurité et tolérabilité de la varénicline mesurées par la fréquence des effets indésirables et les scores à plusieurs échelles (PANSS = symptômes positifs et négatifs ; symptômes extrapyramidaux ; C-SSRS = échelle d'idées et de comportements suicidaires ; CGI = impression globale clinique). L'abstinence tabagique, critère secondaire, était évaluée par 7 jours d'abstinence validés par CO. Les résultats de tolérance sont assez bons, aucune différence n'a été observée entre les groupes sur les symptômes de schizophrénie, d'humeur ou d'anxiété. Les idées suicidaires ont été identiques dans les deux groupes (6% varénicline, 7% placebo), et 1 seul cas de tentative de suicide (varénicline) a été observé chez un patient ayant des antécédents de TS. Malgré un suivi assez intense (1 visite par semaine pendant 13 semaines, puis à 16, 20 et 24 semaines (avec contact téléphonique à 14, 18 et 22 semaines), les résultats d'abstinence sont significatifs à 12 semaines (fin de traitement ; varénicline 19% vs . placebo 4,7% ; p=0,046), mais pas à 24 semaines, malgré une tendance qui aurait peut-être pu être confirmée avec un nombre de sujets plus important (11,9% vs. 2,3%; p=0.09).

L'étude de Ashare et al., a porté sur la durée du pré-traitement, c'est à dire la phase durant laquelle les fumeurs continuent de fumer sous varénicline avant de faire une tentative d'arrêt. Au lieu d'une durée habituellement recommandée d'une semaine, le pré-traitement a été testé pendant 3 semaines. Il faut souligner que les résultats sont assez décevants, mais qu'ils ont été obtenus chez des fumeurs sans désir d'arrêt. Seulement 17 fumeurs (très faible échantillon) ont pris de la varénicline (ou du placebo) à la posologie habituelle pendant 21 jours, puis ont subi une période sans traitement de 14 jours, et ont reçu le traitement opposé (placebo ou varénicline) pendant à nouveau 21 jours. Le nombre de cigarettes fumées, la topographie du tabagisme (volume, durée... des bouffées), le craving (QSU) et les effets indésirables étaient évalués tous les 3 jours. Les marqueurs biologiques (nicotine, cotinine, CO) étaient mesurés à 1, 7 et 21 jours. Seul le nombre de cigarettes fumées par jour (mais pas le CO!) a baissé significativement plus dans le groupe varénicline que placebo, à partir de 10 à 12 jours de traitement. Aucune des autres mesures n'a été significativement différente entre les deux groupes (malgré ce qui est écrit dans le résumé, disant que la varénicline a diminué le craving et les métabolites!). Seule une très légère tendance a été observée en fin de traitement sur le craving associé au plaisir (le facteur 1 du QSU, opposé au facteur 2, le craving pour le soulagement des symptômes de sevrage). Si l'idée d'une durée de pré-traitement plus long est séduisante, pour tenter de réduire l'envie de fumer au maximum avant de faire une tentative d'arrêt, les résultats de cette expérience sont plutôt décevants.

• L'impact des campagnes de masse sur les tentatives d'arrêt du tabac est de courte durée.

Langley TE et al. Addiction. 2012 May 28. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03958.x. [Epub ahead of print] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632403

Cette étude a été réalisée pour mesurer l'impacte des campagnes télévisées anti-tabac, et des publicités télévisées pour les traitement nicotiniques de substitution (TNS), sur les appels à la ligne téléphonique d'aide à l'arrêt, les

ventes de TNS en pharmacie, et les prescriptions de TNS par les médecins généralistes, en Angleterre et en Ecosse. La mesure du taux d'audience télévisée, une mesure standard de l'exposition aux campagnes ou publicités, a été utilisée pour juger de l'impact de ces campagnes. Les résultats montrent qu'une augmentation de 1% d'audience pour les campagnes anti-tabac, était associé à une augmentation significative de 0,08% du nombre d'appels à la ligne d'aide à l'arrêt du tabac (p=0,007), mais seulement dans le mois suivant, l'effet était ensuite perdu. Ces mêmes campagnes n'avaient pas d'incidence sur les ventes ou les prescriptions de TNS. Les publicités pour les TNS avaient un impact positif sur les ventes de TNS en pharmacie (sans ordonnance), mais cet effet positif disparaît si l'on tient compte des variations saisonnières (pics de ventes au moment de la nouvelle année, ou autour de la journée sans tabac, par exemple), et n'avaient aucun effet sur les prescriptions de TNS ou les appels à la ligne d'aide à l'arrêt. Les campagnes de masse anti-tabac semblent plus efficaces à déclencher une tentative d'arrêt du tabac que les campagnes de publicité des compagnies pharmaceutiques. Mais cet effet semble restreint au mois qui suit sa diffusion. Ceci suggère donc que pour être efficace, les campagnes pour inciter les fumeurs à arrêter de fumer doivent être régulières et soutenues dans le temps. Espérons que nos politiciens et nos décideurs lisent cet article !

Les lignes d'aide à l'arrêt du tabac devraient s'intéresser au comportement alcoolique des appelants.

Toll BA et al. Alcohol Clin Exp Res. 2012 Jun 15. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01767.x. [Epub ahead of print] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703028

La consommation conjointe d'alcool et de tabac est courante, et parmi les fumeurs, les consommateurs excessifs d'alcool semblent avoir moins de chances d'arrêter de fumer. La ligne téléphonique d'aide à l'arrêt de l'Etat de New York s'est donc intéressé à la consommation alcoolique des appelants (n=88479) en utilisant le questionnaire AUDIT-C basé sur 3 questions à propos de la consommation d'alcool. Etaient considérés comme buveurs excessifs, les hommes ayant au moins une fois bu 5 à 6 verres (dose d'alcool standard), ou buvant en movenne 3 à 4 verres, 4 à 5 jours par semaine, et les femmes avant au moins une fois bu 3 à 4 verres, ou buvant en moyenne 1 à 2 verres, 4 à 5 jours par semaine. En utilisant les appels de suivi à 1 (n=14123) et 2 (n=24579) semaines, et à 3 mois (n=2833), l'abstinence tabagique était vérifiée. L'échantillon global comprenait 39056 non buveurs, 29167 buveurs modérés et 20216 buveurs excessifs, soit 23% de l'échantillon (ces buveurs excessifs ont une légère tendance à être plus jeunes et plutôt des femmes). Ce qui est surprenant, c'est que les buveurs excessifs ne diffèrent pas des non buveurs en ce qui concerne les chances d'arrêt, mais qu'ils font un peu moins bien que les buveurs modérés à 1 (OR ajusté= 1,09 ; IC 95% 1,01-1,17 ; p=0,04) et 2 (Ora=1,17 ; IC 95% 1,07-1,29 ; p=0,001) semaines. Aucune différence n'est observée à 3 mois. En tout état de cause, compte tenu qu'un appelant sur quatre serait potentiellement un buveur excessif, une intervention brève sur la consommation d'alcool pourrait être un moyen d'améliorer leurs chances de succès d'arrêt du tabac, mais aussi de réduire les risques associés à la consommation excessive d'alcool.

Une revue Cochrane montre l'avantage du remboursement des traitements.

Reda AA et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD004305. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696341

La prise en charge financière des traitements d'aide à l'arrêt du tabac est réclamée depuis longtemps par les professionnels de santé, car cela devrait encourager les fumeurs à arrêter de fumer, et donc globalement à réduire la prévalence du tabagisme en France et les coûts qui y sont associés. Quelques études semblaient montrer l'efficacité d'une telle mesure, mais cette fois c'est une méta-analyse (11 études) réalisée par la collaboration Cochrane qui le démontre. Et en particulier, c'est la couverture totale, et non partielle comme elle existe en France, qui montre un effet favorable sur l'abstinence à 6 mois et plus. Lorsque cette prise en charge est dirigée vers le fumeur, le risque relatif d'abstinence à 6 mois et plus, par rapport à aucune prise en charge, est RR= 2,45; IC 95% 1,17-5,12 ; avec une hétérogénéité I² de 59% (plus l'hétérogénéité est grande, moins le résultat est fiable). Ceci correspond à l'agrégation de 4 études dont 2 seulement ont utilisé une abstinence continue validée par marqueur. Lorsque l'on prend seulement ces 2 études, le RR est encore meilleur; RR= 4,38; IC 95% 1,94-9,87 ; et I²=0%, soit une parfaite homogénéité. De plus, lorsque la prise en charge est totale, par rapport à aucune prise en charge, le RR pour faire une tentative d'arrêt est de RR= 1,11 ; IC 95% 1,04-1,32 ; I²=15%, et celui d'utiliser un traitement est de RR= 1,83 ; 1,55-2,15 ; I²43% pour le TNS, RR= 3,22 ; 1,41-7,34 ; I²=71% pour le bupropion, et RR= 1,77 ; 1,19-2,65 ; I²=75% pour l'intervention comportementale. Dans les 2 derniers cas, l'hétérogénéité est importante et l'équipe Cochrane souligne d'interpréter ces résultats avec précaution. Lorsque la prise en charge n'est pas dirigée vers le fumeur, mais vers le professionnel de santé (3 études), aucun

effet significatif n'a été montré, RR= 1,16 ; 0,98-1,37 ; I²=0%. De plus la rentabilité (coût-efficacité) de la prise en charge totale (5 études) comparé à aucune prise en charge ou une prise en charge partielle, donne un coût par fumeur allant de \$119 à \$6450. La prise en charge totale de l'aide à l'arrêt du tabac augmente donc le nombre de fumeurs qui tentent d'arrêter de fumer, le nombre d'entre eux qui utilisent des traitements et le nombre de fumeurs abstinents 6 mois et plus après l'arrêt. La revue Cochrane conclut que si le bénéfice en termes de nombre absolu de fumeurs supplémentaires arrêtant de fumer est faible, le coût par fumeur supplémentaire est faible à modéré, et que cette intervention est donc rentable.

La composition et les constituants de la cigarette sont différents selon qu'un pays est à faible, moyen ou fort revenu!

Caruso RV et O'Connor RJ. J Environ Public Health. 2012;2012:269576. article en accès libre: http://www.hindawi.com/journals/jeph/2012/269576/

Cette étude réalisée au Roswell Park Cancer Institute est intéressante et inquiétante. Entre 2008 et 2010, 111 marques de cigarettes ont été achetées dans 11 pays à faible, moyen et fort revenu (selon la classification de l'OMS), et ont été analysées. Des différences significatives ont été trouvées sur de nombreux paramètres. La ventilation moyenne (produite par les trous de ventilation sur les filtres) est de 7,5% dans les pays à faible revenu, 15,3% dans ceux à revenu moyen et 26,2% dans ceux à fort revenu. Ainsi des différences significatives ont été mesurées entre les 3 types de pays en termes de longueur des cigarettes (p=0,001), longueur du papier recouvrant le filtre (p=0,01), du poids du filtre (p=0,017), du nombre de rangs de trous de ventilation (p=0,003), du poids de tabac par cigarette (p=0,04), et de la porosité du papier (p=0,008). Des régressions linéaires ont permis de déterminer que les paramètres qui déterminent le rendement en goudrons des cigarettes varient selon qu'il s'agit d'un pays à faible, moyen ou fort revenu. Ces données sont importantes à prendre en compte afin que les mesures prises pour la réglementation des cigarettes dans les différents pays ne soient pas forcément homogènes mais tiennent compte de ces différences.

• Il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer, une nouvelle étude chez les plus de 60 ans le démontre !

Gellert C et al. Arch Intern Med. 2012 Jun 11;172(11):837-44. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688992

Depuis l'étude de Doll et Peto chez les médecins britanniques, et d'autres études maintenant, il est bien connu que le tabagisme est un risque majeur de mort prématurée. Un fumeur sur deux meurt prématurément de son tabagisme, en fait dans la suite de l'étude de Doll et Peto, ce 1/2 est plutôt devenu 2/3. Cette méta-analyse porte sur 17 études réalisées dans 7 pays. Dans toutes les études, le tabagisme actuel était associé à une augmentation de la mortalité toutes causes, et la mortalité relative (MR) par rapport aux non fumeurs était de 1,2 à 3,4 dans les différentes études, et de 1,83 (IC 95% 1,65-2,03 ; p<0,001) pour la méta-analyse (un peu plus élevée chez les hommes MR= 1,90 ; IC 95% 1,72-2,10 ; p=0,009 que pour les femmes MR= 1,80 ; 1,59-2,04 ; p<0,001). La MR diminue avec l'âge, elle passe de 1,94 (1,57-2,40) pour les 60-69 ans, à 1,86 (1,55-2,22) pour les 70-79 ans et à 1,66 (1,30-2,12) pour les 80 ans et plus. Pour les ex-fumeurs, la MR= 1,34 (1,28-1,40) diminue aussi avec l'âge étant respectivement de 1,54, 1,36 et 1,27 dans les 3 classes d'âges mentionnées ci-dessus. Pour les ex-fumeurs, la réduction du risque est de 27% ([1,83-1,34]/1,83], pour les 3 classes d'âge cette réduction du risque chez les ex-fumeurs est de 21% (60-69), 27% (70-79) et 23% (80 et +), montrant ainsi que le bénéfice de l'arrêt persiste même lors d'un arrêt à un âge avancé. Dans tous les cas, cette réduction du risque s'accroît bien évidement avec la durée de l'abstinence, ceux ayant arrêté avant 40 ans réduisent considérablement ce risque, voire n'en subissent aucune conséquence.

• Une revue de la question relance l'intérêt de la nicotine pour la maladie de Parkinson.

Quik M et al. Mov Disord. 2012 Jun 12. doi: 10.1002/mds.25028. [Epub ahead of print] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693036

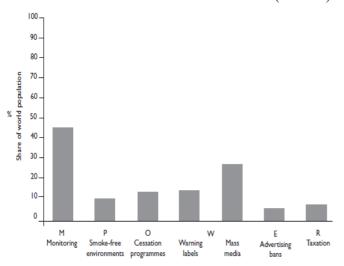
Voici une revue qui pourrait relancer l'intérêt de la nicotine pour le traitement de la maladie de Parkinson. La nicotine présente clairement des propriétés neuroprotectrices dans les modèles animaux de maladie de Parkinson, et quelques études chez l'homme, en particulier l'étude pilote, non contrôlée de Villafane et al. (2007) utilisant de fortes doses de nicotine par patch (jusqu'à 105 mg/j), ont ouvert la voie à d'autres essais en cours. L'action de la

nicotine passerait par les récepteurs cholinergiques nicotiniques $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$ et/ou $\alpha 7$, et stimulerait des systèmes de transduction intracellulaires en impliquant le calcium. Ceci induirait des modifications dans la réponse immunitaire et les facteurs de croissance qui pourraient à terme réduire, voire arrêter, la mort neuronale à l'origine de la maladie. D'après les études animales, la nicotine protège surtout de façon préventive, et donc une utilisation à un stade précoce de la maladie devrait aider à au moins retarder le processus de mort neuronale. En plus de cet effet neuroprotecteur, la nicotine pourrait aussi agir sur l'humeur, l'attention et la cognition et suggère que des traitements basés sur cette molécule pourraient donner le jour à de nouveau médicaments pour traiter la maladie de Parkinson.

La convention cadre de l'OMS et d'autres initiatives mondiales sont nécessaire pour réduire le tabagisme.

Samet JM. Salud Publica Mex. 2012 Jun;54(3):264-9. article en accès libre (numéro spécial comprenant de nombreux articles): http://www.scielosp.org/scielo.php? script=sci issuetoc&pid=0036-363420120003&Ing=en&nrm=iso

Nous avons la chance d'évoluer dans une communauté qui a pris conscience de la nécessaire mondialisation de la lutte anti-tabac. La convention cadre de l'OMS (CCLAT) est un outil extraordinaire pour faire avancer nombre



de pays dans le contrôle du tabac, plus rapidement qu'ils ne l'auraient fait en son absence. Tout n'est pas parfait, loin de là, et l'industrie du tabac fait tout ce qu'elle peut pour empêcher cette évolution. Cependant, cette CCLAT est là, et elle est accompagnée d'autres initiatives comme le rapport MPOWER de l'OMS (correspondant aux initiales des 6 domaines de recommandations, soit Monitor = estimer le niveau de tabagisme, Protect = protéger les gens de la fumée de tabac, Offer = offrir une aide à l'arrêt, Warn = avertir la population des dangers du tabac, Enforce = appliquer les interdictions de publicité, Raise = augmenter les taxes sur le tabac), ou les projets financés par les fondations Bloomberg ou Gates. Il reste cependant bien des progrès à faire pour que ces initiatives touchent toute la population

mondiale. Comme on peut le voir sur le graphique, seule une petite proportion cette population est actuellement concernée par les initiatives évoquées dans le rapport MPOWER. Dans ce numéro spécial de *Salud Publica Mex*, un grand nombre d'études sont présentées (en accès libre), montrant l'activité suscitée par ces différentes initiatives.



Les résumés du colloque

organisé le 22 mai dernier au Ministère de la Santé

pour la Journée Mondiale Sans Tabac sont en ligne sur

le site internet du RESPADD

http://www.respadd.org/



Les mises à jour des 5 sections principales de <u>treatobacco.net</u> (Epidémiologie, Efficacité, Economie de la santé, Politiques, Tolérance) sont maintenant toutes traduites en français, ainsi que la page d'accueil.



Appel « Le test gagnant »

Les substituts nicotiniques pour les fumeurs, c'est sans danger et c'est quand vous voulez

Un appel lancé par un groupe de tabacologues que vous connaissez sûrement !

http://www.letestgagnant.com/index.php



14ème Conférence de la SRNT Europe Helsinki, Finlande 30 août au 2 septembre 2012

http://www.srnteurope.org/2012

Inscriptions à prix réduit jusqu'au 15 juillet 2012!



Le 6ème Congrès national de la SFT se tiendra du jeudi 8 novembre au vendredi 9 novembre 2012

à la Maison internationale, CIUP, Paris.

Thème: La tabacologie aujourd'hui, demain et après...

http://societe-francaise-de-tabacologie.com/congres1.html

offres d'emploi

N'oubliez pas de consulter régulièrement le site de la SFT pour toutes les offres d'emploi ! http://societe-française-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