

Professeur Robert MOLIMARD

*Professeur honoraire à la Faculté de Médecine Paris-Sud
Fondateur du DIU de Tabacologie Paris11-Paris 12
Ex-Président Fondateur de la Société de Tabacologie
Directeur du Centre de Tabacologie Paul GUIRAUD - VILLEJUIF*

Auteur de "La Fume" et du "Petit Manuel de Défume" Ed. De Borée
et de leur version esperanto (la Fumado et Lernolibreto por malfumadi)
<http://www.tabac-humain.com>

Courrier à adresser au *Formindep* (adresse en bas de page)

Fournes-en-Weppes, le 27 juin 2012

Monsieur le Professeur Jean-Luc HAROUSSEAU
Président du Collège de la HAS
2 Avenue du Stade de France
93218 Saint Denis la Plaine Cedex

Objet :

Actualisation des recommandations de l'Afssaps de 2003 - Note de cadrage sur l'arrêt de la consommation de tabac : du repérage au maintien de l'abstinence.

Monsieur le Président,

L'hôpital Paul Guiraud à Villejuif où je continue d'exercer une activité bénévole m'a communiqué la note de cadrage concernant la mise à jour des recommandations de bonne pratique concernant l'aide à l'arrêt du tabac publiées par l'AFSSAPS en 2003.

Il paraît effectivement nécessaire qu'une nouvelle recommandation soit édictée, d'autant que la tendance est que ces recommandations deviennent un jour opposables aux médecins. Il est donc de la plus haute importance qu'elles soient conformes aux meilleures preuves scientifiques, et libres de toute influence commerciale, ce qui n'était pas le cas de la recommandation 2003.

En tant que membre du conseil d'administration du *Formindep* et responsable de ce qui concerne le tabagisme, je suis mandaté par son président pour vous faire part de mes réflexions à ce sujet.

Mon expertise personnelle

J'estime avoir une expertise particulièrement solide sur le tabac et le tabagisme :

- Clinique, puisque j'ai ouvert en 1977 à l'Hôpital de Nanterre une des premières consultations pour les patients souhaitant s'arrêter de fumer, et continue à ce jour à l'Hôpital Paul Guiraud. J'ai toujours assuré **personnellement ces consultations.**

- Expérimentale. J'ai consacré l'activité de mon laboratoire de médecine expérimentale de l'UER de Saints-Pères à Paris à des recherches sur le phénomène de dépendance au tabac et à ses composants, travaux que je continue en m'associant au laboratoire de neuro-psycho-pharmacologie du Docteur Renaud de Beaurepaire à l'Hôpital Paul Guiraud.

- Associative. J'ai fondé en 1983 la Société d'Etude de la Dépendance Tabagique, devenue en 1990 Société de Tabacologie, selon un néologisme que j'ai proposé. Je l'ai présidée jusqu'en 2004.

- Enseignement. J'ai créé en 1986 à Paris V le diplôme "*Dépendance tabagique et Phénomènes comportementaux apparentés*", que j'ai organisé jusqu'en 2009, sous le nom de *Diplôme Interuniversitaire de Tabacologie* à Paris XI - Paris XII. C'est, je le crois, le premier enseignement coordonné au monde sur le sujet. J'ai ouvert le site internet <http://tabac-humain.com> pour continuer à diffuser cet enseignement, lorsque cela ne m'a plus été possible dans le cadre de l'Université.

Cette expertise m'avait valu d'être inscrit d'office en 2003 dans le groupe de travail de l'AFSSAPS, présidé par le Professeur Gilbert Lagrue. Je n'ai cependant pas participé à l'élaboration de cette recommandation.

En effet, le décret d'application de l'article 26 de la loi du 4 mars 2002 (décret 2007-454 du 25 mars 2007) n'étant alors pas paru, les différents experts participant à la rédaction de ces recommandations n'étaient pas tenus de déclarer leurs liens d'intérêt. Il me semblait cependant évident que ce groupe était sous l'influence dominante de Pfizer et GSK, Pierre Fabre Santé et Novartis. Ayant eu l'expérience d'une réunion antérieure à l'AFSSAPS et de deux à l'INPES dans une ambiance analogue, j'avais parfaitement compris que mes arguments n'avaient aucune chance d'être entendus. De ce fait, la vaste étude bibliographique analysée n'a pas été soumise à une critique objective nécessaire, alors que les travaux cités sont en majorité financés par l'industrie pharmaceutique [Etter JF, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* (2007) 102(5):815-22. Etter JF, Stapleton J Citations to trials of nicotine replacement therapy were biased toward positive results and high-impact-factor journals. *J. Clin. Epidemiol.* (2009) 62(8):831-7.].

Ces recommandations paraissent donc plutôt comme le support officiel de la promotion d'un traitement médicamenteux, à l'époque essentiellement des "*substituts nicotiques*". Or la note de cadrage fait expressément référence à la mise à jour de la Guideline US de 2000. [US Department of Health and Human Services. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Washington: Public Health Services; (2008). **Ref ID:** 68], et en reflète l'esprit. Compte tenu des considérables liens d'intérêts des leaders US avec les firmes pharmaceutiques fabriquant ou vendant des médicaments dits "*de sevrage tabagique*", j'ai les plus vives inquiétudes concernant l'indépendance de la future recommandation.

Le mythe de l'addiction à la nicotine

Ove Fernö, un chimiste suédois de la firme *LEO* raconte dans une interview la saga de la mise au point de la gomme à la nicotine, de 1967 au brevet en 1978 [Conversation with Ove Fernö. *Addiction* (1994) 89; 10: 1215-26]. D'après son auto-observation, il avait la conviction que la nicotine était le facteur de la dépendance au tabac. Pourtant l'équipe de Russell à Londres se posait déjà des questions à ce sujet [Kumar R, Cooke EC, Lader MH, Russell MAH. Is nicotine important in tobacco smoking? *Clin Pharmacol Ther* (1977), 21: 520-529].

En fait, de simples observations pouvaient déjà mettre en doute que la nicotine seule puisse expliquer la puissante dépendance au tabac :

- Habituellement, lorsqu'un chimiste isole d'une plante addictive une molécule active, les toxicomanes s'en emparent rapidement (morphine de l'opium, cocaïne de la feuille de coca, tétrahydrocannabinol du cannabis, etc.)
- Nous connaissons la nicotine depuis un siècle et demi, extraite, synthétisée. Utilisée comme insecticide, nous n'avons aucune observation de son utilisation à visée toxicomaniaque.
- Dans les périodes de guerre où le tabac était rare et contingenté, nous n'avons aucune observation d'ajout de nicotine à des cigarettes de feuilles diverses, armoise, noyer etc. utilisées comme substituts du tabac.
- Dans les mêmes conditions, aucun trafic de nicotine n'a été relaté.
- La nicotine pure peut être obtenue de firmes chimiques (Fluka) à 440 € le litre, ce qui pour 1 € correspond à ce qu'apporteraient 143 paquets de cigarettes. Aucune "*drogue*" n'est accessible à un prix aussi bas.

Justification des formes galéniques de nicotine

La nicotine est un produit naturel depuis longtemps décrit, tout comme ses procédés d'extraction ou de synthèse. Rien de ce qui la concerne n'est donc plus brevetable. Son prix est extrêmement faible par rapport à la dose toxique. Les compagnies pharmaceutiques ayant en vue une commercialisation devaient donc faire face à un problème de rentabilité. Comprimés ou solutions de nicotine à ingérer étaient des formulations simples peu

onéreuses, exposées sans protection à la concurrence. Il fallait absolument augmenter le "cadre de prix". La solution vint de l'exploitation de l'effet de **premier passage hépatique**. L'argument est que la nicotine ingérée est absorbée par voie intestinale. Elle serait amenée au foie par la circulation porte, où elle est détruite avant d'atteindre la circulation générale. Elle serait donc inefficace. Il fallait donc imaginer des voies d'administration court-circuitant le foie. Les muqueuses buccale et nasale et la peau sont drainées par des veines périphériques. Le sang gagne alors directement le cœur droit d'où, après le circuit pulmonaire que peut éviter un inhalateur, le cerveau. Ont été ainsi mis au point gommes, patches, inhalateurs, spray nasaux, brevetables et à forte valeur ajoutée. Une **objection majeure** est que la destruction de la nicotine ingérée par le foie n'est pas totale. On sait depuis longtemps qu'un tiers de la dose ingérée y échappe et accède directement à la circulation générale [Benowitz NL, Jacob P III, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polyacrilix gum. *Clin. Pharmacol. Therap.* (1987)41: 467-73]. Au pH de l'organisme, un tiers de la nicotine n'est pas ionisée et très liposoluble. Elle peut suivre l'absorption des graisses par le canal thoracique, évitant le foie. Ainsi, avaler simplement 4 mg de nicotine dans un verre d'eau en apporterait 30 % dans le sang artériel, soit 1,2 mg, exactement ce que fournit une gomme à 4 mg.

On a beaucoup insisté sur les 7 à 9 secondes que met la nicotine d'une bouffée de cigarette inhalée pour arriver directement au cerveau. Un pic de nicotémie serait ainsi renouvelé à chaque bouffée, réalisant des "shoots" cérébraux répétés de nicotine. Ils sont considérés comme d'importance capitale pour l'établissement et l'entretien de la dépendance, et expliqueraient le succès de la cigarette. Cependant, la tomographie à positrons a montré que de tels pics n'existaient pas au niveau cérébral. La nicotine marquée s'y accumule très progressivement pour atteindre un maximum en 5 minutes environ. [Rose JE, Mukhin AG., Lokitz SJ, Turkington TJ, Herskovic J, Behmb FM, GargcS, Gargc PK Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PETand cigarettes containing 11C-nicotine. *PNAS*, (2010). 107, 5190-5]. Plus simplement, les chiqueurs ou priseurs de tabac en sont extrêmement dépendants, sans être sujets à de tels pics.

Le développement de la nicotine commerciale

Karl Fagerström, diplômé de psychologie en 1975, travaille alors pour sa thèse avec la gomme LEO. Il propose en 1978 un test pour évaluer la dépendance des fumeurs, le FTQ; (*Fagerström Tolerance Questionnaire*). Le titre est neutre et assez incompréhensible, mais Fagerström exprimait par ailleurs clairement que le but était de mesurer une dépendance à la nicotine, jugée expliquer la dépendance au tabac [Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med.* (1989) Apr;12(2):159-82.]. En 1983 il intègre la firme devenue *Pharmacia & Upjohn*. Il en est le Directeur de l'information scientifique sur les substituts nicotiniques.

Le rapport "Nicotine Addiction" [The health consequences of smoking. Nicotine Addiction. *A report of the Surgeon General* (1988). 1 vol. 639p]

Ce rapport, base de tout le développement de l'histoire des "substituts nicotiques", est basé sur un syllogisme :

- Prémisse 1 : Le tabac cause une puissante dépendance ;
- Prémisse 2 : Le tabac contient la nicotine, poison neurotrope rare dans les autres plantes ;
- Conclusion : La nicotine est responsable de la dépendance au tabac.

Mais il s'agit en fait d'un pur sophisme. Le tabac contient tellement d'autres substances, qui peuvent agir en synergie, éventuellement avec la nicotine, qu'on ne peut tirer une telle conclusion. D'ailleurs, dans cet énorme ouvrage aux 3 200 références, **on chercherait en vain un seul article** montrant que l'Homme peut être dépendant de la seule nicotine. Par contre, le chapitre "Traitement" se focalise d'emblée sur le "*Nicotine replacement therapy*". Or on ne disposait alors d'aucun recul sur l'efficacité de ce nouveau traitement, car la FDA venait seulement d'approuver la mise sur le marché de la gomme à 2 mg.

Mais l'affaire était lancée. Le "**Test de Dépendance à la Nicotine**", mis au point par Karl Fagerström, était universellement diffusé, y compris dans les recommandations 2003 de l'AFSSAPS. [Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med* (1989) Apr;12(2):159-82.]. Il a largement contribué à implanter l'idée que la dépendance au tabac était une dépendance à la nicotine. Cela justifiait de traiter avec un médicament qui, tout en satisfaisant le besoin du fumeur, n'avait aucun des dangers de la cigarette.

Pourtant il s'agit d'un abus sémantique manifeste car aucun des 6 items du test de Fagerström ne fait référence à la nicotine. Dans le premier test à 8 items un seul, retiré ultérieurement comme sans pertinence, se référait au rendement en nicotine des cigarettes. Une étude factorielle montrait vite que l'essentiel de la variance était expliquée par deux facteurs orthogonaux : 1 - la précocité de la première cigarette de la journée et 2 - le nombre de cigarettes fumées quotidiennement [Heatherton T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., & Rickert, W. (1989). Measuring the Heaviness of Smoking: Using Self-Reported Time to First Cigarette of the Day and Number of Cigarettes Smoked per Day, *British Journal of Addiction* , 84 , 791-799]. Il s'agit donc uniquement d'un test de dépendance à la cigarette. C'est ce que Fagerström lui-même, en rupture avec ses sponsors, finit par reconnaître après des années d'intoxication des esprits, en demandant que soit changé le titre de son test. [Fagerström KO. Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research Advance Access published October 24, 2011*]

La nicotine est-elle addictive ?

C'est le centre de la question. On peut déjà noter qu'il n'existe aucun exemple d'utilisation première de la nicotine seule comme "drogue", alors que les toxicomanes sont prompts à adopter les molécules purifiées extraites des plantes dont ils sont dépendants.

La seule éventualité est celle de la persistance d'une addiction résiduelle à la seule nicotine, induite chez les ex-fumeurs par l'usage antérieur du tabac :

- Bien qu'elle ait été depuis longtemps disponible comme insecticide, nous n'avons pas d'exemple d'utilisation de la nicotine en remplacement dans des périodes de pénurie de tabac.

- Dans des premières études sur la gomme à la nicotine contre une gomme placebo, le pourcentage de sujets ayant arrêté de fumer qui continuent à mâcher la gomme au bout d'un an est pratiquement identique, qu'il s'agisse de gomme active ou placebo, respectivement 44 % et 42 % [Jarvis MJ, Raw M, Russell MA, Feyerabend C. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *BMJ (Clin Res Ed)* (1982) 285 (6341): 537-40.]. Deux facteurs peuvent être invoqués pour expliquer un pourcentage aussi élevé dans les deux groupes: 1 - Un tic masticatoire. 2 - La peur de reprendre une cigarette à l'arrêt de la gomme.

- Le pourcentage d'utilisation prolongée de substituts nicotiques, chez d'anciens fumeurs antérieurement très dépendants du tabac, est faible et discutable. Au bout d'un an, 6 % seulement continuaient à utiliser la gomme [Shiffman S, Hughes J R, Di Marino ME, Sweeney CT. Patterns of over-the-counter nicotine gum use: persistent use and concurrent smoking. *Addiction* (2003) 98, 1747]. Une étude de 2007 confirme la faiblesse de ces utilisations prolongées. Sur 1 518 patients, 76 (5 %) seulement continuaient à utiliser la nicotine au bout d'un an, dont 2 % des utilisateurs de patches, 7 % de comprimés sublinguaux, 8 % de losanges, 8 % d'inhalateurs, 9 % de gommes, et 13 % de spray nasaux [Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: Effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Preventive Medicine* (2007) 44: 230-234]. Les sujets très dépendants du tabac ne manifestent donc pas une forte addiction à la nicotine, comme le montre le très petit pourcentage d'utilisateurs prolongés de patches. Lorsqu'une stimulation sensorielle est associée, ce pourcentage augmente, mais reste très en deçà de ce qu'on aurait été en droit d'attendre de la substitution de l'usage addictif d'une plante par sa molécule active seule. Au contraire, la molécule active est beaucoup plus addictive en général que la plante originelle et en supprime même souvent l'usage.

La nicotine est-elle efficace ?

Une grande majorité de publications s'accordent pour attribuer aux gommes à la nicotine une amélioration du succès des tentatives d'arrêt. Cependant, le pourcentage d'abstinents reste à un niveau faible. Ainsi, une méta-analyse portant sur 14 essais randomisés, trouve que, dans des consultations spécialisées, les succès comparés de la nicotine et de la gomme placebo sont respectivement de 27 % vs 18 % à 6 mois, et 23 % vs 13 % à 12 mois. Cependant ce taux de succès est beaucoup moins brillant en pratique générale 17 % vs 13 % à 6 mois, et 9 % vs 5 % à 12 mois [Lam W, Sze PC, Sacks HS, Chalmers TC. Meta-analysis of randomised controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet*. (1987); 2(8549):27-30].

Concernant le timbre, une méta-analyse sur 17 études (N = 5 098) lui est assez favorable, 27 % vs 13 % en fin de traitement, et 22 % vs 9 % à 6 mois. [Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA*. (1994) 271(24):1940-7].

Une très large méta-analyse par le groupe Cochrane en 2008 donne des résultats également favorables, du même ordre de grandeur. Elle portait sur 40 000 fumeurs en 132 études, suivis au moins 6 mois. Pour l'ensemble RR = 1,58 (1,50-1,66), dont 1,43 pour la gomme, 1,66 pour le timbre, 1,90 pour l'inhalateur, 2,00 pour les pastilles et 2,02 pour le spray nasal. [Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1]. Cependant, une autre méta-analyse portant sur 7 études trouve des résultats beaucoup moins brillants. Quatre portaient sur la gomme, deux sur l'inhalateur et une laissait le libre choix. Les 2 767 fumeurs étaient traités pendant 6 à 18 mois, et suivis de 12 à 26 mois. 6,75 % seulement étaient abstinents à 6 mois, contre la moitié recevant le placebo [Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P: Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis *BMJ* (2009); 338:b1024].

Quelques objections majeures viennent cependant tempérer ces résultats d'études randomisées à double insu qui, pour en être favorables, restent cependant modestes, en moyenne 1,6 fois l'effet du placebo :

1 - En théorie, si le double insu était strict, les fumeurs ne devraient pas pouvoir deviner quel produit ils ont reçu dans plus de 50 % des cas. Il suffit donc de le leur demander. Or ils connaissent les effets de la nicotine et sont souvent capables de deviner juste. En fait, la qualité du double insu n'est en général ainsi pas vérifiée. [Mooney M, White T, Hatsukami D The Blind Spot in the Nicotine Replacement Therapy Literature: Assessment of the Double-blind in Clinical Trials. *Addictive Behaviors* (2004) 29: 673–684].

2 - Comparés avec des études indépendantes, les résultats des essais financés par l'industrie sont plus souvent significatifs, avec des rapports de cotes plus importants [Etter JF, Burri M, Stapleton J The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* (2007) 102(5):815-22]. De plus, les résultats ont tendance à être publiés dans des revues à plus large impact [Etter JF, Stapleton J : Citations to trials of nicotine replacement therapy were biased toward positive results and high-impact-factor journals. *J Clin Epidemiol* (2009)62(8):831-7].

3 - Le biais de publication est difficilement calculable tant que les essais ne sont pas systématiquement déclarés. C'est ainsi que j'ai personnellement coordonné une étude multinationale sur un patch à la nicotine. Elle a été remarquablement réalisée par une entreprise spécialisée dans les essais cliniques (Besselaar). Les résultats n'ayant pas été favorables, le laboratoire qui avait financé l'étude ne l'a pas publiée.

De plus lorsque les "substituts nicotiques" ont cessé d'être délivrés sur prescription médicale et ont été vendus librement "*over the counter*" sans prise en charge psychologique, leur efficacité n'est plus décelable après 3 mois [Pierce JP, Gilpin EA : Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* (2002) 288, n° 10; 1260-4]. Plusieurs méta-analyses ont étudié ce problème. Ainsi, l'une a porté sur 4 études d'essais randomisés, comparant un patch à la nicotine à un patch placebo, avec une OR de 2,5 en faveur de la nicotine. Dans quatre études comparant la prescription à l'achat "*over the counter*", dont deux randomisées, les résultats ne sont absolument pas homogènes. Combinés, le résultat n'est pas significatif (OR = 1,4; IC 95 % : 0,6-3,3). A long terme (au delà de 6 mois), le taux d'abstinence est misérable, très inhomogène selon les études (de 1 % à 11 %) globalement à 7 % (IC 95 %: 4 % to 11 %) [Hughes JR, Shiffman S, Callas P, Zhang J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob. Control* (2003) 12(1):21-7]. Une revue méthodologique des publications sur l'intérêt des substituts nicotiques en population réelle, vendus sans ordonnance, révèle de nombreux défauts, y compris la fourniture de substituts gratuits, l'absence d'évaluation de la qualité du double insu, et d'un suivi sérieux, ainsi que d'importantes limitations concernant les méta-analyses. Cette revue conclut que la supériorité des substituts nicotiques "*over the counter*" sur l'arrêt du tabac sans aide n'est pas démontrée de façon convaincante [Walsh RA Over-the-counter nicotine replacement therapy: a methodological review of the evidence supporting its effectiveness. *Drug and Alcohol Review* (2008), 27, 529 – 547].

Un aspect important est l'efficacité dans les études de cohorte. Dans un questionnaire adressé en 1998 aux participants d'une cohorte établie en 1989, 1 954 réponders étaient fumeurs en 1989. 36 % avaient utilisé des substituts nicotiques, alors disponibles sans ordonnance, (10 % la gomme, 16 % le timbre, et 10 % les deux). Leur taux de succès était de 30 %, contre 39 % chez les non-utilisateurs ($p < 0,01$). Les auteurs concluent que cela traduit vraisemblablement une tendance à utiliser la nicotine chez les fumeurs très dépendants qui n'arrivent pas à arrêter seuls. [Alberg AJ, Patnaik JL, May JW, Hoffman SC, Gitchelle J, Comstock GW, Helzlsouer KJ: Nicotine replacement therapy use among a cohort of smokers. *J Addict Dis.* (2005);24(1):101-13].

Une autre étude prospective de la Harvard School of Medicine a consisté à recruter par téléphone de façon aléatoire des fumeurs ayant arrêté de fumer dans les deux dernières années. Interviewés entre janvier 2001 et juin 2002, puis dans une seconde vague entre janvier 2003 et juin 2004, et enfin entre janvier 2005 et juin 2006, leur taux d'abstinence a été évalué selon qu'ils avaient ou non utilisé des médicaments nicotiques, et éventuellement des conseils par professionnels, associés ou non. La conclusion est décevante. Aucun effet n'a été observé sur le maintien de l'abstinence, quelle que soit la thérapie utilisée [Alpert HR, Connolly GN, Biener L A prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation. *Tob Control* (2012) Mar 23. [Epub ahead of print]].

Les adolescents sont une population où l'efficacité d'un traitement serait d'une importance particulière. Une méta-analyse a porté sur 6 essais contrôlés randomisés comportant 816

fumeurs de 12 à 20 ans. Aucune augmentation significative de l'abstinence n'a été observée, aussi bien à court terme (12 semaines) qu'avec un suivi de 26 semaines. [Kim Y, Myung SK, Jean YJ, Lee EH, Park CH, Seo HG, Huth BY: Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: Meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Health Syst Pharm (2011) 68(3):219-26.].

L'aspect financier

Le remboursement

Initialement, les gommes à la nicotine devaient être délivrées sur ordonnance médicale. C'était un frein considérable à leur diffusion, d'autant que l'Assurance maladie n'acceptait pas de les rembourser. C'était une attitude logique. La nicotine n'est pas un traitement du cancer du poumon, de l'infarctus ou de la BPCO. C'est donc très indirectement, de façon aléatoire et à longue échéance, qu'elle pourrait éventuellement les prévenir. Or l'assurance maladie a toujours refusé de prendre en charge la prévention, qui porte sur de grandes populations, et est de ce fait particulièrement onéreuse. Elle considère que c'est du ressort des politiques de santé publique.

Faute de pouvoir obtenir ce remboursement, les firmes pharmaceutiques ont fait pression pour que la nicotine puisse être obtenue sans ordonnance, arguant du fait qu'il était illogique de pouvoir l'acheter sans contrôle ni limite sous forme de tabac. Ayant eu gain de cause, elles étaient dès lors autorisées à faire de la publicité dans les media pour ces produits, ce qui est interdit pour les médicaments de prescription. Mais, malgré des campagnes télévisées intenses, alors que nul n'a eu besoin de publicité à la télévision ou sur les culs-de-bus pour que les héroïnomanes découvrent par eux-mêmes que la codéine soulageait quelque peu leur manque, les fumeurs n'ont pas suivi. Les ventes ne se sont pas envolées, et l'efficacité générale n'a pas été accrue.

Les pressions du lobbying se sont alors faites fortes auprès du gouvernement pour contourner l'interdiction de remboursement. Les médicaments de "sevrage tabagique" ont alors été présentés comme de première nécessité, si bien que le 1^{er} février 2007, le gouvernement a décidé d'accorder une subvention de 50 € par an et par fumeur pour lui permettre l'achat de substituts nicotiniques, portée à 150 € pour les femmes enceintes. À peine arrivée sur le marché, la varenicline a immédiatement bénéficié de cette disposition, pour n'en être retirée qu'en juin 2011 du fait de la multiplication des accidents attribués à ce produit. Evidemment, c'est l'Assurance maladie qui a été mise à contribution. Mais en dépit de ce remboursement déguisé, la publicité a continué à être diffusée, parfois sous forme masquée indirecte pour la varenicline. "*Tabac, j'arrête avec mon médecin!*" était une campagne Pfizer lancée avec le **partenariat** de diverses sociétés savantes.

La gratuité

Un pas de plus vers la prise en charge par la collectivité de ces médicaments est que les fumeurs puissent les obtenir gratuitement, aux dépens évidemment de l'Assurance maladie. Très peu de publications ont évalué l'impact de la gratuité des substituts nicotiques sur les succès. La plus ancienne ne porte que sur 375 fumeurs. Je n'ai pu lire que l'abstract. Il ne précise pas la répartition des groupes. L'employeur fournissait le produit. Au bout d'un an, les succès étaient de 38 % vs 27 % en faveur de la nicotine gratuite. [Cox JL, McKenna JP. Nicotine gum: does providing it free in a smoking cessation program alter success rates? J.Fam Pract (1990) Sep;31(3):278-80]. Une large étude française a été réalisée dans les Centres d'Examens de Santé. Deux groupes étaient constitués. Dans les 22 centres du groupe "intervention" 1 585 fumeurs (38 % des éligibles) acceptèrent d'entrer dans l'étude. Ils recevaient un document leur permettant d'obtenir gratuitement chez un pharmacien pour 3 mois de traitement par gomme ou patch au choix. Dans les 25 centres témoins, 2 597 fumeurs (45,9 % des éligibles) ne recevaient que le conseil minimal. Un questionnaire était envoyé à domicile au bout de 6 mois pour juger de l'évolution du tabagisme. 26 % des questionnaires ont été retournés dans les 2 groupes, faisant état d'un arrêt du tabac dans 29,9 % du groupe intervention et 10,3 % du groupe témoin. [Kuntz C, Spycerelle Y, Giordanella JP, Baudier F. Evaluation de la prise en charge gratuite des substituts nicotiques dans l'aide à l'arrêt du tabagisme proposée à des populations en situation de précarité dans les centres d'examen de santé. BEH 2001 ; 22-23 : 107-9]. C'est une étude ouverte de l'effet des médicaments nicotiques comparativement à un groupe témoin ne recevant que de conseils. Les succès sont tout à fait comparables à des études analogues, voire à certains essais contre placebo. Cette étude n'analyse en aucune façon l'effet de la gratuité, et ne peut plaider en sa faveur. Construire un protocole expérimental qui ne prête pas à critique sur un tel sujet est quasi impossible. Une approche différente a cependant été réalisée. L'hypothèse était d'approvisionner en patches gratuits pour des traitements variant de 2, 4, 6 et 8 semaines des fumeurs suffisamment motivés pour avoir appelé une ligne téléphonique d'aide à l'arrêt. Un contact téléphonique après 12 mois jugeait du résultat. Aucune relation entre la dose et les succès n'a été observée. Les auteurs reconnaissent qu'aucune conclusion ferme ne peut en être tirée et que des études ultérieures seraient nécessaires [Cummings KM, Fix BV, Celestino P, Hyland A, Mahoney M, Ossip DJ, Bauer U. Does the number of free nicotine patches given to smokers calling a quitline influence quit rates: results from a quasi-experimental study Public Health (2010) 10:181].

Les effets de la nicotine

Il apparaît clair que la nicotine n'est pas l'unique facteur de la dépendance au tabac. Mais ce n'est pas une molécule inerte, et certains fumeurs peuvent tirer partie de ses effets pharmacologiques, sans pour autant créer une dépendance, tout en étant un facteur capable de l'entretenir.

La glycémie

La nicotine augmente rapidement la glycémie en mobilisant le glycogène hépatique par son action adrénergique. Par voie humorale, elle libère de l'adrénaline par action directe sur la médullosurrénale. Par voie nerveuse, en stimulant le neurone sympathique post ganglionnaire qui émet les nerfs glucosécréteurs hépatiques. Ainsi, la première cigarette du matin augmente la glycémie plus rapidement que le petit déjeuner. C'est ce que confirme l'étude non publiée sur un patch dont j'ai fait état. Les sujets avaient un bilan biologique à jeun le matin de la pose de leur premier patch, et un contrôle après 6 semaines de traitement. La glycémie des 80 succès n'avait alors pas varié depuis la valeur de départ, tandis que chez les 277 qui avaient repris leurs cigarettes, elle s'était accrue de 4,7 % ($p < 0,001$). Mais, en ne considérant que les sujets qui avaient reçu le timbre placebo, la glycémie initiale des 25 succès était de 5 mOs/l, alors que celle des 101 échecs était inférieure à 4,6 mOs/l. Tout se passe donc comme si certains fumeurs légèrement hypoglycémiques n'avaient pas supporté la privation de leur cigarette. La compensation alimentaire suscitée par les fringales est alors la seule façon d'y faire face, avec pour corollaire la prise de poids [Molimard R : Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* (1996) 18 : 171-4.]. Ceci peut expliquer certains succès thérapeutiques de la nicotine, en général limités aux premières semaines d'abstinence, avant que les fumeurs retrouvent leur équilibre glycémique en reprenant une cigarette.

La stimulation

Beaucoup de fumeurs disent que fumer les stimule, les maintient en éveil, les aide à travailler, physiquement et intellectuellement. C'est clairement une action stimulante de la nicotine sur le *locus coeruleus* [Svenson TH, Engberg C . Effect of nicotine on single cell activity in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Acta physiol Scand Suppl* (1980);479:31-4]. A l'arrêt du tabac, certains fumeurs peuvent ressentir une diminution d'efficacité et trouver une amélioration dans la nicotine médicamenteuse. D'ailleurs des comprimés de glucose ont eu une action favorable sur le désir de fumer. [West R, Courts S, Beharry S, May S, Hajek P Acute effect of glucose tablets on desire to smoke. *Psychopharmacology* (Berl). 1999 Dec;147(3):319-21.]. Cependant une étude randomisée n'a pas démontré d'effet sur l'abstinence [West R, May S, McEwen A, McRobbie H, Hajek P, Vangeli E.. A randomised trial of glucose tablets to aid smoking cessation. *Psychopharmacology* (Berl). (2010) 207(4):631-5]. Ceci démontre que la correction d'une hypoglycémie n'est pas un facteur de la dépendance tabagique, bien que bénéfique pour atténuer les effets du sevrage.

La relaxation

Une majorité de fumeurs déclarent que la cigarette les relaxe, ce qui paraît paradoxal, contrastant avec l'effet adrénergique de stimulation centrale, tel qu'on le voit dans le stress qui, comme ce terme l'évoque, s'accompagne au contraire d'une tension musculaire par stimulation du système réticulé descendant. Ce phénomène est connu sous le nom de "paradoxe de Nesbitt", qui a reçu de nombreuses tentatives d'interprétation, sans qu'aucune

soit parfaitement satisfaisante [Nesbitt PD: Smoking, physiological arousal, and emotional response. *J. of Personality and Social Psychol.* (1973)25: 137-44]. En fait la réponse était déjà donnée bien avant la publication de Nesbitt. [Domino EF, Von Baumgarten AM : Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1969; 10 : 72-9]. La nicotine stimule directement l'interneurone de Renshaw de la corne antérieure de la moelle. La conséquence est l'inhibition de l'activité des motoneurones α qui devraient normalement répondre par une hyperactivité tonique à la contraction des fuseaux neuromusculaires sous l'influence de la stimulation réticulée par la nicotine. Il en résulte une chute du tonus musculaire, une réelle relaxation perçue par le fumeur, d'origine médullaire, contrastant avec la stimulation centrale. Cet effet, en particulier chez les sujets stressés, peut être ressenti par le fumeur comme un bénéfice, et expliquer également des effets initiaux favorables de la nicotine au début de l'abstinence.

Cependant par son action centrale, la nicotine entretient l'anxiété et le stress, qui ont tendance à s'atténuer à l'arrêt de la cigarette [West R, Hajek P. What happens to anxiety levels on giving up smoking. *Am J Psychiatry.* (1997) 154(11):1589-92].

Nicotine et système de récompense du cerveau

La mise en évidence d'un système de récompense [Olds J., Milner P. – Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954; 47 : 419-427] a déclenché une foule de travaux sur les relations entre les produits générateurs de dépendance et le *nucleus accumbens*. En effet, pratiquement toutes les drogues connues stimulent ces structures cérébrales, de façon souvent intense. Bien entendu, on a expliqué la dépendance au tabac par le fait qu'à l'instar de autres drogues, la nicotine les stimulait, et de nombreux schémas explicatifs ont été publiés dans la presse de vulgarisation.

Cependant, la stimulation par la nicotine est très faible, comparée à l'amphétamine et la cocaïne. Il est très difficile d'obtenir des auto-administrations chez le rat, je m'y suis essayé sans succès pendant des années, alors que je les obtenais facilement avec la cocaïne. On n'y arrive que par des subterfuges, où l'on remplace par de la nicotine un renforçateur ayant déjà induit une addiction, et dans des souches de rats sélectionnés. L'extension au tabagisme humain d'un modèle où la sécrétion de dopamine dans le *nucleus accumbens* à partir de données animales, très variable selon l'espèce et la souche, pourrait ne pas être suffisamment justifiée [Domino EF; Conflicting evidence for the dopamine release theory of nicotine/tobacco dependence. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2002 Oct;22(5):181-4.]. Chez l'Homme en effet, les études de libération de dopamine dans le striatum sous l'influence de la nicotine ne donnent pas des résultats aussi tranchés. Il n'y a aucune différence générale de concentration de dopamine dans aucune des régions du striatum explorées sous l'influence de la nicotine. Cependant les modifications individuelles de concentration en dopamine étaient corrélées avec des sensations subjectives agréables (joie, amusement), suggérant que la dopamine puisse cependant jouer un rôle dans les

effets de la nicotine [Montgomery AJ, Lingford-Hughes AR, Egerton A, Nutt DJ, Grasby PM. The Effect of Nicotine on Striatal Dopamine Release in Man: A [¹¹C] raclopride PET Study. *Synapse* (2007) 61:637–645].

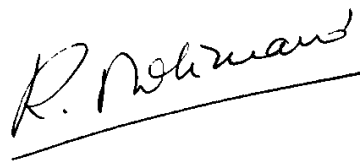
A l'opposé, apparaissent comme une voie plus intéressante les effets de la nicotine sur les structures impliquées dans la réaction aux stimulus à fumer, amygdale et cortex cingulaire [Zhang X, Chen X, Yu Y, Sun D, Ma N, He S, Hu X, Zhang D. Masked smoking-related images modulate brain activity in smokers. (*Hum. Brain Mapp*) (2009) 30(3):896-907] et dans les structures de mémorisation comme l'hippocampe [Kenneth JW, Gould TJ Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol.* (2008)38(1):101-21]. C'est ainsi que peuvent s'interpréter les remarquables résultats de mon ancienne thésarde C. Cohen. Ayant obtenu que des rats s'auto-administrent de la nicotine par voie veineuse, elle associa un stimulus audiovisuel à la pression du levier, mais la moitié d'entre eux ne recevaient plus de nicotine. Ne recevant que du sérum salé, ce groupe rapidement ne pressa plus le levier, démontrant que le stimulus audiovisuel ne suffisait pas à entretenir le comportement d'administration. Après un temps, elle supprima alors la nicotine dans le premier groupe. Ne recevant plus de nicotine, les rats continuèrent à presser les leviers, avec une fréquence croissante, pendant une durée supérieure à 3 mois, où elle arrêta l'expérience [Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in Rats several weeks after nicotine withdrawal: Reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, Rimonabant (SR141716) *Neuropsychopharmacology.* (2005) (1):145-55]. Ainsi la nicotine s'est montrée nécessaire pour obtenir le comportement, mais celui-ci continuait en son absence, comme si elle avait gravé en mémoire le stimulus associé. Ceci permet d'éclairer des observations, dans lesquelles les fumeurs abstinents préfèrent des cigarettes dénicotinisées à des gommes à la nicotine [Johnson MW, Bickel WK, Kirshenbaum AP. Substitutes for tobacco smoking: a behavioral economic analysis of nicotine gum, denicotinized cigarettes, and nicotine-containing cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Jun 11; 74(3):253-64], ainsi sans doute que certains ex-fumeurs sont satisfaits par des cigarettes électroniques ne contenant pas de nicotine.

Conclusion

Nous ne disposons hélas d'aucune médication suffisamment efficace pour faire l'objet d'une recommandation, qu'il s'agisse de la nicotine sous toutes ses formes, du bupropione (Zyban[®]) ou de la varenicline (Champix[®]). Le niveau de preuve de leur efficacité est très faible et critiquable. Les médecins sont formatés à la prescription quasi-obligatoire de ces produits par une littérature scientifique biaisée et des leaders d'opinion liés par des conflits d'intérêts, et par la demande d'une population conditionnée par les revues grand public et la publicité. Le rôle des autorités de santé serait d'apporter une information objective à l'égard de ces produits, dont l'activité n'est guère supérieure à un effet placebo, mais avec des conséquences financières qui grèvent inutilement le budget des familles et de l'Assurance maladie. Une analyse sérieuse me semble ne pouvoir conclure qu'à un très faible rapport bénéfique/coût ou risques.

C'est pourquoi nous vous demandons, monsieur le Président, d'être particulièrement attentif à la composition de la commission et à l'objectivité et l'indépendance de ses travaux. Je dois ajouter qu'il risque de vous être difficile de trouver des experts indépendants dans le domaine du tabagisme, depuis des années soumis au marketing des firmes.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de mes sentiments les plus respectueux.



Conformément à l'article L4113-13 du CSP, je déclare une absence de liens d'intérêts avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits. Une déclaration d'intérêts plus complète est disponible à cette page : <http://www.formindep.org/Robert-MOLIMARD.html>