

Les vaccins contre l'accoutumance à la nicotine dans la cessation du tabagisme

Sommaire

- ✓ **Le tabagisme est la principale cause mondiale de maladie et de mortalité évitables.**
- ✓ **Les vaccins contre l'accoutumance à la nicotine produisent des anticorps qui lient la nicotine, la substance la plus toxicomanogène dans la cigarette, et l'empêchent de franchir le cerveau.**
- ✓ **Les premiers essais laissent penser que les vaccins contre la nicotine sont sécuritaires et bien tolérés. Néanmoins, la durée d'action demeure incertaine et la réponse immunologique varie d'un patient à un autre.**
- ✓ **Les vaccins contre la nicotine n'ont pas encore entamé les essais de phase III et on ignore la performance relative des différents vaccins, seuls ou en association avec des solutions thérapeutiques existantes.**

Contexte

Le tabagisme est la principale cause de maladie et de mortalité évitables dans le monde¹. On estime que la consommation de tabac a fait 100 millions de morts au XX^e siècle et que ce chiffre devrait multiplier par dix au cours de ce siècle. Une étude récente a évalué la mortalité attribuable au tabagisme au Canada à 16,6 % en 2002, soit un total de 37 209 décès². Il est estimé que les coûts directs et indirects du tabagisme au Canada se situent entre 8 et 11 milliards de dollars chaque année³. La nicotine, la substance la plus toxicomanogène dans la cigarette, est une accoutumance courante à l'échelle mondiale⁴. Les traitements actuels contre le tabagisme ne sont que modestement efficaces.

La technologie

La molécule de nicotine est de taille trop petite pour pouvoir produire une réponse immunitaire. Son immunogénicité est forcément liée à une protéine porteuse plus importante ou à des pseudo-particules virales. Le fonctionnement des vaccins contre l'accoutumance à la nicotine est tributaire de la production d'anticorps spécifiques à la nicotine liant une partie importante des molécules de nicotine dans le sang. Le complexe ainsi formé par la nicotine et l'anticorps étant trop volumineux pour franchir la barrière sang-cerveau, il empêche la plupart

de la nicotine de pénétrer dans le cerveau et d'entraîner ses effets toxicomanogènes. Chez les personnes immunisées, la métabolisation de la nicotine est moindre, ce qui ralentit sensiblement sa demi-vie biologique. Ceci pourrait permettre une réduction du taux de consommation du tabac car l'effet produit par toute nicotine qui réussit à pénétrer dans le cerveau sera prolongé⁵.

Neuf vaccins contre la nicotine ont fait l'objet d'essais chez les animaux et au moins cinq laboratoires seraient en train de développer activement des vaccins^{5,6}. Trois vaccins sont aux essais cliniques : TA-NIC (Celtic Pharma, Hamilton, Bermudes), NicQb (Cytos Biotechnology, Zurich, Suisse) et NicVAX[®] (Nabi Pharmaceuticals, Boca Raton, Floride)⁵. Chacun des vaccins ont recours à une méthode moléculaire antigénique unique. Le vaccin TA-NIC lie la nicotine à la sous-unité B de la toxine cholérique recombinante, tandis que NicQb se sert de particules pseudovirales provenant du bactériophage Qb et NicVAX[®] utilise l'exoprotéine A recombinante⁶.



Stade de la réglementation

Les vaccins contre l'accoutumance à la nicotine sont toujours à l'étude et aucun n'a été homologué au Canada ou ailleurs. La *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis a accordé une demande d'enregistrement accéléré à NicVAX[®] en février 2006. Les résultats des essais de phase II de validation du principe et de posologie optimale sont attendus en fin de 2007⁷. Celtic Pharma prévoit de faire une demande d'autorisation à la FDA pour son vaccin TA-NIC en 2009⁸.

Groupe cible

La prévention des rechutes chez l'ancien fumeur est l'indication principale des vaccins contre l'accoutumance à la nicotine⁹. Une rechute peut être déclenchée par les symptômes de sevrage, les stimuli sensoriels et environnementaux et l'exposition à la nicotine^{4,10}. Quelque soit l'élément déclencheur de la rechute, les vaccins contre la nicotine semblent mitiger les effets de renforcement liés à l'ingestion de la nicotine. On estime que 27 % de la population canadienne (7,2 millions de personnes) âgée de 15 ans et plus sont des anciens fumeurs, mais l'on ignore le nombre qui pourrait bénéficier des vaccins contre la nicotine¹¹.

Ces vaccins pourraient également s'avérer utiles chez les personnes qui souhaitent arrêter de fumer, malgré les premières craintes que ces premiers pouvaient précipiter les symptômes de sevrage dans cette population⁵. Environ 18 % des Canadiens (4,5 millions) âgés de 15 ans et plus serait des fumeurs¹². Des données probantes provenant d'autres pays suggèrent que jusqu'à 70 % des fumeurs souhaiterait écraser ou aurait tenté d'arrêter au moins une fois et que jusqu'à 35 % des fumeurs essaient d'écraser chaque année^{4,13}.

On a également identifié la possibilité de vacciner les adolescents dans le but de prévenir l'initiation au tabagisme, bien que cette utilisation potentielle ait soulevé des critiques pour des questions morales^{9,14,15}. Néanmoins, l'utilité de ces vaccins dans la prévention primaire pourrait être minée par certaines de leurs caractéristiques, telles que la durée d'action relativement courte¹⁰.

Pratique courante

Les pharmacothérapies actuelles destinées à faciliter la cessation du tabagisme se basent généralement sur la substitution de la nicotine qui était fournie par la cigarette ou sur la stimulation des sites du système nerveux central afin d'atténuer la sensation de manque. La thérapie de remplacement de la nicotine (TRN) libère une quantité de nicotine, soit par une gomme, un timbre cutané, un vaporisateur nasal, un inhalateur ou une pastille, et améliore le risque relatif d'arrêter de fumer par une fois et demi à deux fois par rapport au placebo¹⁴. Le bupropion (Zyban[®]), un antidépresseur, double les chances d'arrêter, mais son mécanisme d'action précis n'est pas bien éclairé^{1,14,16}. La TRN en association avec le bupropion est également une solution pour améliorer la taux d'arrêt et le bupropion permet en plus de diminuer la prise de poids associée au sevrage tabagique¹⁴. Les interventions au niveau du comportement, telles que le counseling individuel ou en groupe, ou la thérapie cognitive, sont également utilisées dans la cessation du tabagisme, seules ou en association avec des pharmacothérapies. Certaines données indiquent que les interventions au niveau du comportement améliorent les taux de réussite, mais le manque de données concluantes sur

lesquelles de ces interventions seraient les plus efficaces persiste¹⁷.

Les guides de pratique clinique identifient souvent la TRN et le bupropion comme traitements de première intention, mais ces derniers ont des restrictions importantes^{18,19}. La TRN pose certains risques pour la santé si l'utilisateur continue de fumer¹. Le bupropion est contreindiqué pour jusqu'à 33 % des fumeurs, y compris ceux avec des antécédents de crises épileptiques, de traumatisme crânien, d'anorexie, de schizophrénie et de forte consommation d'alcool^{14,20}. Des lignes directrices récentes nomment la varenicline (Champix^{MC} ou Chantix^{MC}) – un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques – comme traitement de première intention de la cessation du tabagisme²¹. L'action agoniste de la varenicline sur les récepteurs nicotiniques imite suffisamment bien les effets euphorisants de la nicotine qu'elle supprime l'envie de fumer, tandis que son effet antagoniste sur ces mêmes récepteurs supprime les effets de renforcement de la nicotine¹. La varenicline augmente le risque relatif d'arrêter par trois en comparaison au placebo et, à ce jour, aucun effet indésirable grave et contre-indication n'a été rapporté^{20,22}.

Sur l'ensemble, les approches pharmacologiques à la cessation du tabagisme ont rencontré un succès limité. Les taux de sevrage à long terme (un an) varient entre 5 % et 20 %^{4,13}.

Données probantes

Les essais de phase II ont tous été au moins entamés pour TA-NIC, NicQb et NicVAX^{7,8,23}. Aucune source présentant des résultats de phase II pour TA-NIC n'a été identifiée. Pour NicQb et NicVAX, on a identifié des rapports de synthèse ou l'affichage de résultats de phase II sur l'Internet^{4,7,8,23}.

On a évalué l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de NicQb 100 µg lors d'un essai multicentrique randomisé, en double aveugle avec un contrôle placebo de 12 mois (n=341)^{4,23,24}. On a recruté des fumeurs qui s'adonnaient modérément ou fortement au tabac et ils ont reçu cinq doses de 100 µg de NicQb formulées avec le sulfate d'aluminium ou le placebo contenant le sulfate d'aluminium, à quatre semaines d'intervalle. Tous les participants ont également bénéficié du counseling individuel. L'efficacité du vaccin était déterminée par l'abstinence continue de fumer, telle que rapportée par le fumeur et validé indépendamment par les épreuves biochimiques pendant les semaines 8 et 24 et 8 et 52. Le vaccin était bien toléré et une réponse a été induite chez tous les fumeurs recevant le vaccin contrairement au groupe placebo. L'analyse « en intention de traiter » à six et à 12 mois ne s'est pas révélée statistiquement significative en ce qui concerne l'abstinence continue de fumer. Une analyse par sous-groupes (n=159) a stratifié les fumeurs ayant reçu le vaccin en trois groupes en fonction de la concentration d'anticorps atteinte. Les données ont montré que 42 % (22/53) des fumeurs présentant une concentration d'anticorps élevée sont restés continuellement abstinent sur

une période de 12 mois contre 21 % des fumeurs dans le groupe placebo ($p=0,012$). La consommation de cigarettes parmi les sujets présentant un taux de réponse élevé mais n'ayant pas été abstinents était plus faible que dans le groupe placebo ($p=0,16$)^{4,23,24}.

Une étude d'optimisation des doses ($n=10$) a été menée afin d'identifier la posologie nécessaire pour induire des concentrations d'anticorps élevées chez la majorité des patients. Une dose de 300 µg de NicQb était bien tolérée et a entraîné une augmentation d'un facteur 4,2 du taux d'anticorps moyen. Avec cette dose, on a estimé que 87 % des fumeurs traités par le vaccin participant à première l'étude de phase II seraient dans le groupe à taux de réponse élevé^{23,24}.

NicVAX fait actuellement l'objet d'essais de phase II dans le but de déterminer sa posologie optimale pour un essai de phase III prévu. L'essai de phase II contre placebo comprend 301 participants, tous étant de gros fumeurs (fumant en moyenne 24 cigarettes par jour). Cette étude compare deux doses différentes (200 µg et 400 µg) ainsi que les régimes d'administration. Les premiers résultats affichés sur le site Web de l'entreprise laissent penser que l'efficacité de NicVAX est également liée à la réponse d'anticorps, les patients présentant une réponse élevée ayant un taux de cessation de tabagisme plus fort⁷.

Les données probantes disponibles sont très préliminaires, surtout étant donné l'absence de plus amples détails sur la conception des essais cliniques et les résultats. À ce jour, les résultats semblent valider le principe de ce vaccin en ce qui concerne la capacité de pouvoir induire une réponse immunogénique spécifique à la nicotine chez les individus vaccinés, mais l'efficacité en termes de cessation du tabagisme mérite des études plus approfondies. Les données probantes montrent une association entre des concentrations d'anticorps élevées et le sevrage tabagique. Toutefois, il y a une variation sensible au niveau du degré de la réponse immunogénique chez les personnes vaccinées. En fin de compte, l'efficacité pourrait être tributaire de la mise au point de formulations ou de posologies permettant à tous les vaccinés d'atteindre des concentrations d'anticorps élevées.

Effets indésirables

De manière générale, on rapporte que les vaccins contre l'accoutumance à la nicotine sont bien tolérés sans effets indésirables graves à ce jour. La plupart des effets indésirables sont légers (93%), les autres étant qualifiés de modérés^{25,26}.

Administration et coût

L'administration des vaccins contre la nicotine est par injection intramusculaire. De plus amples informations concernant la posologie, le nombre d'injections nécessaire, la durée d'action et le moment d'administration des injections de rappel ne seront pas disponibles avant la fin des essais cliniques. On ne dispose d'aucun renseignement sur le coût.

Activités dans le domaine

Une meilleure compréhension des circuits et des voies synaptiques associés à la consommation du tabac et à l'accoutumance à la nicotine pourrait donner lieu à de nouveaux traitements, éventuellement plus efficaces, de désaccoutumance au tabac. Les agents actuellement en cours de développement ou les médicaments approuvés pour d'autres indications mais aussi à l'étude ou utilisés pour la cessation du tabagisme incluent : la nortriptyline, la clonidine, le rimonabant, la mécamylamine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (tels que la sélégiline) et les antagonistes de la dopamine D3. Les inhibiteurs de la métabolisation de la nicotine sont également à l'étude comme traitements potentiels pour la réduction et la cessation de la consommation du tabac^{6,14}.

Taux d'utilisation

Si un vaccin contre la nicotine est homologué pour la cessation du tabagisme, il devrait y avoir une demande importante du public et des prestataires de soins de santé. Vu l'intérêt considérable auprès des fumeurs qui souhaitent arrêter de fumer et l'efficacité limitée des solutions actuellement sur le marché, un grand nombre de fumeurs pourrait être désireux d'essayer un nouveau traitement, même si la probabilité de cesser demeure plus ou moins modeste. Par ailleurs, les vaccins offrent l'avantage de ne pas nécessiter des doses journalières et, à ce jour, ils semblent avoir peu ou pas de contre-indications.

Questions d'implantation

Théoriquement, les vaccins contre l'accoutumance à la nicotine seront efficaces pour la cessation du tabagisme en général. Si ces vaccins se montrent efficaces pour ne serait-ce qu'une seule indication, telle que la prévention des rechutes ou la réduction du tabagisme, ils attireront l'intérêt non seulement des fumeurs mais des cliniciens et peut être des décideurs aussi. Les données préliminaires suggèrent qu'une réponse immunogénique élevée sera primordiale à l'efficacité du vaccin, mais il est impossible à présent d'évaluer la performance relative des vaccins à cet égard. La place qu'occuperont ces vaccins en association avec d'autres traitements est également inconnue, mais la TRN serait contre-indiquée en cas de vaccination. D'autres pharmacothérapies émergentes pourraient s'avérer aussi efficaces que les vaccins, ce qui réduirait l'attrait des vaccins contre la nicotine ou ouvrirait la voie aux nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Références

1. Johnson BA. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1547-50.
2. Baliunas D, et al. *Chronic Dis Can* 2007;27(4).
3. Comité consultatif fédéral-provincial-territorial sur la santé de la population. *Rapport statistique sur la santé*

- de la population canadienne. Révisé en 2000. Ottawa: Statistique Canada; 1999. Accessible au : <http://www.statcan.ca/francais/freepub/82-570-XIF/82-570-XIF1997001.pdf>
4. Maurer P, et al. *Curr Opin Mol Ther* 2006;8(1):11-6.
 5. LeSage MG, et al. *AAPS J* 2006;8(1):E65-75. Accessible au : <http://www.aapsj.org/articles/aapsj0801/aapsj080108/aapsj080108.pdf>
 6. Siu EC, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:541-64.
 7. NicVAX[®] (Nicotine Conjugate Vaccine). Dans : *NABI Biopharmaceuticals* [site Web]. Boca Raton (FL): NABI Biopharmaceuticals; 2007. Accessible au : <http://www.nabi.com/pipeline/pipeline.php?id=3>
 8. TA-NIC. Dans : *Celtic Pharma* [site Web]. Hamilton (Bermuda): Celtic Pharma; 2007. Accessible au : <http://www.celticpharma.com/theportfolio/ta-nic.html>
 9. Le Houezec J. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2005;78(5):453-5.
 10. Fagerström K, et al. *Expert Opin Invest Drugs* 2006;15(2):107-16.
 11. Tableau 1: Catégories de tabagisme et nombre moyen de cigarettes fumées par jour, selon le groupe d'âge et le sexe chez les Canadiens âgés de 15 ans et plus, Canada, 2006. Dans : *Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada (ESUTC) 2006. Tableaux supplémentaires*. Ottawa: Santé Canada; 2007. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/2006/ann-table1_f.html
 12. Programme de la lutte au tabagisme. Résumé des résultats pour la première moitié de l'année 2006 (février-juin). Dans : *Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada (ESUTC) 2006*. Ottawa: Santé Canada; 2006. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/2006/wave-phase-1_summary-sommaire_f.html
 13. Graul AI, et al. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(6):419-25.
 14. Frishman WH, et al. *Cardiology in Review* 2006;14(2):57-73.
 15. Hasman A, et al. *J Med Ethics* 2004;30(4):344-5.
 16. Hughes JR, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1). CD000031.
 17. Aveyard P, et al. *BMJ* 2007;335:37-41.
 18. The Smoking Cessation Guidelines Expert Panel, et al. *Smoking cessation guidelines--how to treat your patient's tobacco addiction*. Sherbrooke: Pegasus Health Care International; 2000. Accessible au : http://www.smoke-free.ca/pdf_1/smoking_guide_en.pdf
 19. Fiore MC, et al. *Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2000. Accessible au : http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use.pdf
 20. Tonstad S. *Br J Cardiol* 2006;13(6):405-10.
 21. University of Michigan Health System. *Smoking cessation. Guidelines for clinical care*. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2006. Accessible au : <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/smoking06.pdf>
 22. Cahill K, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1). CD006103.
 23. *CYT002 Nic Qb: a novel vaccine for nicotine addiction*. Zurich: Cytos Biotechnology; 2006 Jun. Accessible au : http://www.cytos.com/doc/NicQb_June06_E_fv.pdf
 24. Heading CE. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(1):71-7.
 25. Maurer P, et al. *European Journal Immunology* 2005;35(7):2031-40.
 26. Hatsukami DK, et al. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2005;78(5):456-67.

Citer comme suit: Murtagh J, Foerster V. *Les vaccins contre l'accoutumance à la nicotine dans la cessation du tabagisme* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 103]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **Tony P. George, MD, FRCPC**, Université de Toronto; **Kate Cahill, BA**, Cochrane Tobacco Addiction Group, Université d'Oxford.

Le D^r George a conseillé Pfizer, Evotec et GSK sur les médicaments de cessation du tabagisme. Il a également bénéficié de subventions du NIH, NARSAD et de Targacept Inc. relatives aux médicaments de cessation du tabagisme.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8