

Résumé du rapport de recherche - Etude clinique, génétique et pharmacogénétique sur l'arrêt du tabac

La consommation de tabac peut avoir des conséquences importantes sur l'effet de certains médicaments. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques produits lors de la combustion du tabac et du papier de cigarette induisent l'activité de certaines protéines, dont une isoforme de la famille des cytochromes P450 (CYP), le CYP1A2. Cette induction peut diminuer les taux plasmatiques des médicaments métabolisés par cette isoforme et par conséquent leur efficacité. A l'inverse, à l'arrêt du tabac, la concentration plasmatique de ces médicaments peut parfois atteindre des valeurs toxiques, nécessitant une diminution de la dose administrée. Ainsi, la généralisation de la politique « non-fumeur » dans les hôpitaux crée un nouveau défi pour la prise en charge des patients traités avec des médicaments qui dépendent principalement du CYP1A2 pour leurs éliminations (comme la clozapine, l'olanzapine, la théophylline, etc). Les rares données actuellement disponibles sur le sujet suggèrent une grande variabilité interindividuelle dans l'induction du CYP1A2 par la fumée de cigarette. Notre étude s'est proposé d'examiner la variation de l'activité du CYP1A2 dans un grand groupe de fumeurs avant et après l'arrêt du tabac, et de déterminer les facteurs cliniques et génétiques qui pourraient expliquer cette variabilité.

Pour cela, 194 fumeurs de la population générale, qui voulaient arrêter de fumer et désiraient participer à un programme de sevrage tabagique, ont été inclus. Nous avons mesuré l'activité du CYP1A2 chez tous les participants avant le début du programme et chez les sujets abstinents 4 semaines après l'arrêt de la cigarette. Nous avons utilisé un test de phénotypage à la caféine, qui est un marqueur validé de l'activité du CYP1A2.

Les résultats obtenus montrent que l'activité du CYP1A2 est d'environ 60% plus élevée chez les fumeurs comparée aux non-fumeurs, mais avec une très forte variabilité interindividuelle. Alors que chez certains sujets fumer ou arrêter de fumer ne modifie pas ou peu l'activité du CYP1A2, chez d'autres l'arrêt du tabac peut entraîner une différence d'activité de 700%. Concrètement, chez des patients recevant des médicaments métabolisés par cette enzyme, le fait de fumer ou d'arrêter de fumer pourrait donc diminuer ou augmenter fortement les taux sanguins de ces médicaments (potentiellement jusqu'à 700% de variation!), avec des conséquences cliniques importantes (inefficacité chez les fumeurs, intoxication chez les patients qui arrêtent de fumer). Un suivi clinique attentif de ces patients, avec si possible une mesure du taux sanguin des médicaments concernés, avec une adaptation si besoin des doses de médicaments, est donc impératif.

Parmi les facteurs étudiés, certains polymorphismes du gène *CYP1A2* influencent l'activité de l'enzyme à l'état induit ou non-induit, mais aucun effet n'a été observé sur l'inductibilité du CYP1A2. Des analyses supplémentaires sont donc nécessaires pour trouver d'autres facteurs pouvant contribuer à cette variabilité.