

## Synthèse publiable du rapport final

<b>Titre du projet</b>	Intérêt d'une approche « substitut traitement » pour le sevrage tabagique des patients coronariens hospitalisés en unité de soins intensifs cardiologiques
<b>Coordonnateur scientifique du projet</b>	Patrick HENRY APHP Lariboisière, Université de Paris INSERM U942
<b>Référence de l'appel à projets</b>	Appel à projets de Lutte contre le Tabagisme - 2018

### Contexte et objectifs du projet

Le tabagisme est un facteur de risque majeur de maladies cardio-vasculaires. Il favorise la survenue de syndromes coronaires aigus (infarctus du myocarde, angor instable, mort subite) notamment chez les sujets jeunes. Près de 50% des patients de moins de 50 ans hospitalisés en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) pour syndrome coronaire aigu sont fumeurs (Scholte op Reimer, Eur Heart J. 2006). L'arrêt du tabagisme chez un patient hospitalisé pour syndrome coronaire aigu constitue une priorité absolue pour améliorer son pronostic (Critshley et al, JAMA 2003)..

Les stratégies d'arrêt du tabac habituellement utilisées sont inspirées de l'hélice de Prochaska qui décrit différentes étapes cognitives préalables à l'acte d'arrêt. L'hospitalisation en USIC ne permet pas au patient de vivre la phase de contemplation précédant le passage à l'action. L'arrêt est non mûri, brutal et intervient dans un contexte anxiogène. Les stratégies utilisées habituellement en tabacologie ne sont donc pas applicables. Cette problématique dépasse l'USIC pour s'étendre à toutes les situations « aiguës » dans lesquelles le tabagisme doit être stoppé brutalement.

Dans différentes études concernant des patients hospitalisés en cardiologie pour un événement coronaire, le succès d'arrêt à 6 mois après hospitalisation en USIC est d'environ 30% ce qui démontre, d'un côté, que l'hospitalisation en USIC constitue une situation très puissante, comme toute maladie aiguë, pour inciter les patients à stopper le tabagisme (Twardella et al, J Clin Epidemiol. 2006). D'un autre côté, à 6 mois 70% des patients restent fumeurs (Euroaspire 1 & 2, Lancet 2001) avec un risque de récurrence d'évènement cardiovasculaire élevé (Critshley et al, JAMA 2003). Ces résultats amènent à penser que compte tenu de la force de l'évènement incitateur à l'arrêt (hospitalisation en USIC pour un problème cardiaque), il devrait être possible d'augmenter considérablement le nombre de patients qui stoppe leur tabagisme en utilisant des stratégies plus ciblées.

Actuellement, aucune stratégie spécifique pour les patients devant effectuer un sevrage « aigu » n'a été testé à notre connaissance en USIC. Des substituts nicotiques sous forme de patchs sont fréquemment proposés aux patients. Environ 60% des patients acceptent. Les autres refusent parfois parce qu'ils sont déterminés parfois par excès de confiance. Lorsque les patchs sont prescrits, ils le sont à la dose recommandée par l'AMM, c'est à dire selon la réponse au questionnaire de Fagenstrom et en fonction du nombre de cigarettes fumées ce qui aboutit à des doses allant de 10 à 21 mg par jour. Souvent il n'y a pas d'autres formes de substituts proposés. Les doses qui doivent être adaptés au ressenti du patient le sont rarement.

Notre stratégie innovante est basée sur les postulats suivants

- le substitut percutané est un traitement pharmacologique obligatoire au même titre que l'aspirine ou d'autres molécules
- La dose initiale utilisée suit les recommandations de l'AMM. Elle est débutée si possible le lendemain de l'entrée.
- La dose est modulée chaque jour jusqu'à ce que le patient n'ai plus aucune envie de fumer sans signes de surdosage
- La décroissance est structurée de la façon suivante : 1 mois à dose fixe – puis décroissance de 5 mg tous les 3 mois adaptée au craving

### **Méthodologie utilisée**

La population étudiée est une population de patients fumeurs hospitalisés enUSIC pour syndrome coronaire aigu.

Il a été bien établi que l'utilisation de substituts nicotiques diminuait les effets du sevrage (Collectif d'auteurs, L'arrêt de la consommation du tabac. Conférence de consensus. Editions EDK, 1998 - Hughes et al, Addiction 2005). Toutefois, actuellement, le substitut nicotinique est considéré par nombre de cardiologues et nombre de patients comme un « bonus » que le patient peut accepter ou ne pas accepter et est trop généralement assimilé par le médecin et donc par le patient comme un « moyen annexe ». Par ailleurs, la dose prescrite ne correspond pas toujours au besoin du patient.

Notre postulat est que, si le médecin considère que le motif d'hospitalisation du patient est en partie ou totalement lié au tabagisme, celui-ci doit être traité comme une maladie authentique, au même titre qu'une dyslipidémie ou un diabète. Le substitut nicotinique doit alors être présenté au patient non pas comme un « petit moyen » mais comme un traitement authentique de sa pathologie, et qui doit donc être obligatoire Cette approche est radicalement différente de celle qui prévaut actuellement enUSIC.

C'est le patch de percutané de nicotine qui sera utilisé. Nous formulons l'hypothèse que la dose à laquelle le patch de nicotine habituellement prescrit est souvent inadaptée pour les raisons suivantes :

- L'importance de l'intoxication est souvent minorée
- Les patients limitent souvent leur consommation tabagique pour des raisons de crainte pour leur santé ou pour des raisons économiques tout en fumant plus extensivement les cigarettes qu'ils s'accordent – ceci aboutit à une délivrance plus importante de nicotine pour chaque cigarette fumée et donc une mauvaise appréciation des besoins en nicotine
- Les substituts autres que patch sont rarement utilisés enUSIC et après et laissent libre cours à des impulsions de manque favorisant les reprises

La prescription habituelle est souvent assez standardisée et correspond à 15 à 21 mg pour les fumeurs de 1 paquet /jour et 7 à 10 mg pour les fumeurs de ½ paquet/jour. Généralement cette dose n'est pas adaptée au ressenti du patient.

### **Apports en terme de connaissance et de santé publique**

Nous avons utilisé pour cette réalisation cette étude une cohorte multicentrique que nous avons mis en œuvre avec la société française de cardiologie intitulée ADDICTO-USIC dont le but était d'évaluer la fréquence de la présence d'une substance illicite sur un recueil urinaire chez des patients hospitalisés enUSIC (ClinicalTrials.gov : NCT05063097). Dans cette étude, il était prévu de réaliser une mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré systématiquement à l'entrée pour évaluer l'impact du CO sur le pronostic des patients hospitalisés pour un accident cardiaque aigu. En effet, la consommation de tabac s'accompagne de l'inhalation de CO lié à la combustion passive de la cigarette.

Cette étude a inclus entre le 7 et le 22 Avril 2021, 1,904 patients admis en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) dans 39 centres participants à travers la France. Sur les 1,575 patients recrutés, 1,379 (87.6%) ont été interrogés sur leur consommation tabagique et le taux de CO expire a été mesuré systématiquement à l'entrée.

Leur âge moyen était de 63.6 +/- 14.8 ans, 70 % d'hommes, 53% avaient de l'hypertension artérielle, 38 % une dyslipidémie et 21 % un diabète de type 2. Concernant les morbidités cardiovasculaires, 46 % avaient une maladie coronaire. La durée moyenne d'hospitalisation était de 5 [3 à 7] jours. Le motif d'hospitalisation était un infarctus du myocarde dans 43 % cas et un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST dans 57 % des cas. La mortalité intra hospitalière a été de 1.7 % et le nombre d'événements majeurs était de 4.3 % (décès, état de choc nécessitant la mise sous amines, intubation, troubles du rythme ventriculaires graves nécessitant un traitement anti arythmique urgent).

Les résultats de cette étude ont montré les résultats suivants : le taux moyen de CO expiré est plus élevé chez les patients fumeurs ( $8.9 \pm 6.4$  ppm;  $p < 0.001$ ) comparé aux patients non fumeurs ou anciens fumeurs ( $3.6 \pm 3.6$  et  $3.3 \pm 2.8$  parties par million [ppm], respectivement). Le taux de monoxyde de carbone était corrélé avec le score de Fagenström ( $P < 0.0001$ ) et inversement corrélé avec le délai avec la dernière cigarette fumée ( $P < 0.0001$ ).

Le taux de CO expire était significativement associé avec la survenue d'un évènement grave intrahospitalier OR [95%CI]: 1.10 [1.06–1.13] par ppm). Le meilleur seuil de CO pour prédire les évènements était un taux de CO  $> 13$  ppm retrouvé chez 19% des fumeurs actifs. Un taux de CO  $> 13$  ppm était associé significativement avec la survenue d'évènements graves après ajustement sur l'âge, le sexe dans 2 modèles différents : comorbidités et paramètres cliniques à l'arrivée (OR: 23.0 [8.1–78.3] et 19.7 [6.9–65.1] respectivement). Des résultats similaires ont été retrouvés en utilisant un score de propension 2 :1 (OR: 12.0 [5.0-31.4]. Chez les tabagiques avec un taux de CO  $\leq 13$  ppm, le % d'évènements était similaire à celui observe chez les non fumeurs ou les anciens fumeurs. Le taux de CO était significativement plus puissant pour prédire les évènements graves que le tabac chez les fumeurs. ( $\chi^2$ : model: 49; model + tabac: 52; model +CO $>13$ ppm: 86; model + tabac + CO $>13$ ppm: 87).

Il faut rappeler que le taux de CO expiré est considéré comme étant important pour évaluer le statut du tabagisme. Mais le taux de monoxyde de carbone expiré peut également être exploité dans le cadre des intoxications au CO et un taux supérieur à 10 ppm dans l'air expiré est considéré comme associé à un risque de gravité chez des patients suspects d'intoxication au monoxyde de carbone. L'Organisation Mondiale de la Santé considère que l'exposition à un taux de monoxyde de carbone supérieur à 50 ppm pour 30 min, 26 ppm pour 1 h ou 10 ppm pour 8 h est associée à des dommages médicaux significatifs. Il faut rappeler que le CO prend la place de l'oxygène sur l'hémoglobine et peut donc aggraver les conséquences par exemple d'une ischémie myocardique telle que dans notre population. Il faut rappeler qu'un taux de CO supérieur à 13 ppm que nous avons retrouvé dans notre étude correspond à une intoxication significative au monoxyde de carbone. Il pourrait être possible de tester dans une telle population, l'impact d'un traitement par oxygène haut débit tel que proposé dans l'intoxication

au CO pour voir si ceux-ci permettent de corriger la surmortalité qui est retrouvée dans cette population.

Cette étude a quelques limitations. Tout d'abord on pourrait penser que la connaissance d'un taux élevé de CO à l'arrivée pourrait changer le management des patients mais ceci apparaît peu probable notamment le pourcentage de patients traités par oxygène était similaire chez les patients avec un taux de monoxyde de carbone inférieur à 13 versus supérieur à 13.

Deuxièmement, comme toute étude de cohorte, on ne peut pas éliminer le fait qu'un facteur confondant puisse exister.

En conclusion, notre étude montre que le taux de monoxyde de carbone à l'arrivée chez les patients hospitalisés pour un accident cardiaque aigu est significativement associé avec un excès d'événements cardiovasculaires graves et de mortalité. Même si l'hypothèse physiopathologique ne peut pas être démontrée dans cette étude, on peut imaginer que l'augmentation du taux de monoxyde de carbone pourrait s'associer à un équivalent d'intoxication au monoxyde de carbone qui pourrait aggraver le pronostic de ces patients. Des études prospectives doivent être menées sur cette thématique.

Parmi tous les patients fumeurs recrutés, il a été proposé au patient le protocole qui avait été prévu initialement sur les substituts nicotiques. Le protocole n'a pu être réalisé que dans les centres parisiens en raison de la nécessité du suivi qui a été réalisé par une ARC de notre centre. 70 % des patients ont accepté de participer au protocole. Les raisons principales de non-acceptation de participation au protocole étaient le fait qu'un certain nombre ne voulait pas se voir imposer le patch en considérant qu'ils étaient capables de gérer l'addiction sans aide, 68 % des fumeurs avaient déjà utilisé des patchs et considéraient que la méthode n'était pas fonctionnelle. Le taux de suivi à six mois a pu être de 72 %. Sur l'ensemble des patients randomisés dans le groupe substituts obligatoires, 15 % continuaient les substituts nicotiques à 6 mois. Dans le groupe substituts à la demande, 60 % des patients ont initialement demandé l'utilisation de substituts nicotiques. Au bout de six mois, 38 % étaient encore traités par substituts nicotiques. La différence entre les deux groupes est significative ( $P < 0.05$ ). Le pourcentage de patients considérés comme ayant arrêté la cigarette était de 58 % dans le groupe avec substituts imposés versus 51 % dans le groupe avec substituts à la demande. Cette différence n'est pas significative.

### **Impacts potentiels de ces résultats et perspectives pour la décision publique**

Nous pouvons conclure qu'imposer un substitut nicotique au patient ne change pas de façon significative l'arrêt du tabac à six mois. Il faut noter que le groupe substituts nicotiques a bénéficié de doses de patchs supérieur au groupe normal, 19.2 mg versus 13.6 mg en moyenne par jour. Les conclusions de cette étude pourraient être que le substitut nicotinique apporte un plus dans le sevrage post tabagique car le taux d'interruption du tabac est quand même relativement élevé mais que la façon dont le patch est administré n'est pas différente et l'accompagnement est probablement l'action la plus importante.